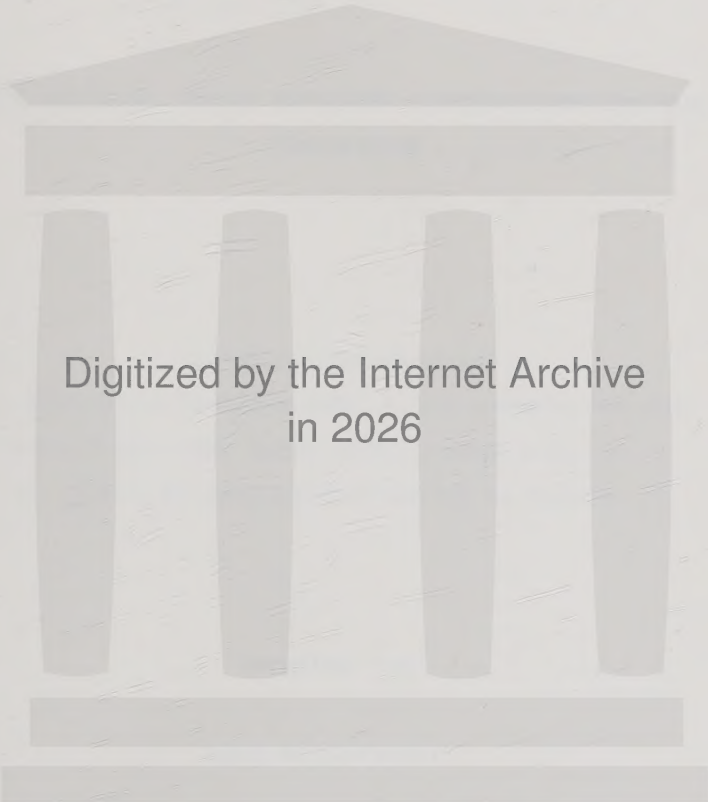


ÜBER FAKTOREN, DIE ZU KARDIALEN
GLYKOSIDNEBENWIRKUNGEN DISPONIEREN

Jakob Michenfelder

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553809_0043

Druck- und Verlagsanstalt
Werner Blasaditsch · 89 Augsburg · Theodor-Heuß-Platz 3 · Telefon (0821) 25563
Printed in Germany

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. H. Schwegk

ÜBER FAKTOREN, DIE ZU KARDIALEN GLYKOSIDNEBENWIRKUNGEN
DISPONIEREN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Jakob Michenfelder

1973

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Jahrmärker

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Schwiegk

Dekan: Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.3.1973



Herrn Professor Jahrmärker gilt mein besonderer
Dank für die Überlassung des Themas und für die
geduldige, freundliche Unterstützung bei der
Ausarbeitung des Themas.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1. <u>Einleitung</u>	1
1.1 Begründung der Arbeit	
1.2 Problem	
1.3 Hinweis auf Übersichten	
2. <u>Literatur</u>	2
2.1 Übersicht über klinische Arbeiten zur Digitalisintoxikation	2
2.1.1 Arbeiten <u>ohne</u> eine Kontrollgruppe von Patienten ohne Nebenwirkungen (PoN)	2
2.1.2 Arbeiten <u>mit</u> einer Kontrollgruppe von Patienten ohne Nebenwirkungen (PoN)	4
2.2 Allgemeines zu Glykosidwirkungen und -nebenwirkungen	7
2.2.1 Glykosidwirkungen	7
2.2.1.1 Glykosidwirkung auf das Herz	7
2.2.1.2 Glykosidwirkung und Elektrolyte	8
2.2.1.2.1 Kalzium	8
2.2.1.2.2 Kalium	9
2.2.1.3 Glykosidwirkung auf das EKG	10
2.2.2 Glykosidbedarf und -toleranz	11
2.2.3 Nebenwirkungen der Glykoside	13
2.2.3.1 Gastrointestinale Symptome	13
2.2.3.2 Neurologische Symptome	14

	Seite
3. <u>M e t h o d i k</u>	15
3.1 Krankengut	15
3.2 Bildung der Patientengruppen	15
3.3 Analysierte Faktoren	17
3.4 Analysengang	18
3.5 Kritik der Methodik	18
4. <u>H a u p t t e i l</u>	21
4.1 Glykosidbedingte Rhythmusstörungen	21
4.2 Häufigkeit von glykosidbedingten Nebenwirkungen	27
4.3 Lebensalter	29
4.4 Geschlecht	39
4.5 Extrakardiale Erkrankungen	46
4.5.1 Chronische Lungenerkrankung	46
4.5.2 Nierenerkrankungen	49
4.5.3 Lebererkrankungen	59
4.5.4 Diabetes mellitus	66
4.5.5 Myokardinfarkt	69
4.5.6 Hyperthyreose	71
4.6 Ätiologie der Herzinsuffizienz	73
4.7 Schwere der Herzerkrankung	81
4.8 Serum-Kalium-Spiegel	87
4.9 Saluretika	90
4.10 Glykosidpräparat	94
4.11 Glykosiddosierung	97
4.12 Vorhofflimmern	100
4.13 Größe der relativen QT-Dauer	105
5. <u>Z u s a m m e n f a s s u n g</u>	109
6. <u>L i t e r a t u r</u>	115

VERZEICHNIS DER VERWANDTEN ABKÜRZUNGEN

BUN	=	Blood urea nitrogen
LDH	=	Laktat-dehydrogenase
HI	=	Herzinsuffizienz
PmN	=	Patienten mit glykosidbedingten Nebenwirkungen
PoN	=	Patienten ohne glykosidbedingte Nebenwirkungen
SGOT	=	Serum-glutamat-oxalazetat-transaminase
SGPT	=	Serum-Glutamat-pyruvat-Transaminase

1. EINLEITUNG

1.1 Die Zahl der Patienten, die Herzglykoside erhalten, hat sich in letzter Zeit vergrößert. Damit gewinnen auch Probleme der Nebenwirkungen zunehmende Bedeutung. Die therapeutische Breite der Herzglykoside ist gering: toxische Symptome treten auf, wenn die volltherapeutische Dosis um das 1,5- bis 3-fache überschritten ist. Eine individuell verschiedene Glykosidempfindlichkeit macht Nebenwirkungen unterhalb des vollen therapeutischen Wirkspiegels möglich.

1.2 Eine optimale Dosierung müßte allen Faktoren Rechnung tragen, die zu einer Verminderung der Glykosidempfindlichkeit beisteuern. Ziel der Untersuchung war, retrospektiv im Vergleich von Patienten mit und ohne Glykosidnebenwirkungen Faktoren zu finden, beziehungsweise bekannte Faktoren zu überprüfen, die zu Nebenwirkungen disponieren.

1.3 Eine ausführliche Darstellung der Problematik findet sich u.a. bei SCHWIEGK u. JAHRMÄRKER (1960), CHUNG E.K. (1969) und FISCH u. SURAWICZ (1969). An Einzelartikeln sind insbesondere die von SOMLYO (1960), HUMPHREYS (1967), MC INTOSH u. MORRIS (1965) und STONE (1969) zu erwähnen.

2. L I T E R A T U R

2.1 ÜBERSICHT ÜBER KLINISCHE ARBEITEN ZUR DIGITALISINTOXIKATION

2.1.1 Arbeiten o h n e eine Kontrollgruppe von Patien- ten ohne Nebenwirkungen (PoN)

SOFFER (1961) untersuchte ein Kollektiv von 24 PmN auf folgende Faktoren: Art der Rhythmusstörung, extrakardiale Nebenwirkungen, Glykosidpräparat und Dosierung, klinischer Status, Saluretikagaben und Serum-Kaliumkonzentration. Das mittlere Alter der Patienten mit glykosidbedingten Arrhythmien war 69,7 Jahre, das Glykosidpräparat war in 83% der Fälle Digoxin, und 79% der Patienten erhielten Diuretika. (Für weitere Einzelheiten s. Teil 4.)

RODENSKY u. WASSERMAN (1961) analysierten 88 Patienten mit glykosidbedingten Rhythmusstörungen. Das Patientenkollektiv stammte aus einem Veterans Administration Hospital und war bis auf eine Ausnahme männlichen Geschlechts. Festgehalten wurden folgende Faktoren: Geschlecht und Alter, Art der Herzerkrankung, Art der Rhythmusstörung, Elektrolytwerte, extrakardiale Erkrankungen, Saluretikagaben. 16 Patienten hatten eine arteriosklerotische Herzinsuffizienz, 4 Patienten hatten einen alten Herzinfarkt. 4 Patienten hatten ein Emphysem. Alle Patienten hatten eine Linkshyper-

trophie. Der Serum-Kaliumspiegel war normal bei 7 Patienten, leicht erniedrigt bei 10 Patienten. (Für weitere Einzelheiten s. Teil 4.).

CHUNG, K.Y. (1965) untersuchte 17 Patienten mit klinischen und elektrokardiographischen Zeichen von Glykosidnebenwirkungen auf: Alter und Geschlecht, Art der Herzerkrankung, Herzgröße, Glykosidpräparat und Dosierung. Eine arteriosklerotische Herzinsuffizienz war die häufigste Form der Herzerkrankung. Prädisponierend erschienen eine chronische Lungenerkrankung, Niereninsuffizienz, akuter Herzinfarkt und Apoplexien. Intoxikationsauslösend war in den meisten Fällen eine diuretische Therapie. (Für weitere Einzelheiten s. Teil 4.)

DUBNOW u. BURCHELL (1965) untersuchten retrospektiv 52 Fälle von Digitalisintoxikation aus dem Zeitraum 1940 - 1944 und 184 Fälle von Digitalisintoxikation aus der Zeitspanne 1958 - 1962. Alle Fälle waren in der Mayo-Klinik als Digitalisintoxikation registriert. Die Krankengeschichten wurden aufgeschlüsselt nach: Alter und Geschlecht, Art der Herzerkrankung, Art der Rhythmusstörung, extrakardiale Glykosidnebenwirkungen, Glykosidpräparat, Saluretikagaben und Serum.Kaliumkonzentration. Patienten älter als 70 Jahre machten 23,1% der früheren und 47,7% der späteren Gruppe aus. Es bestand keine Geschlechtsbevorzugung. Ein Serum-Kaliumspiegel kleiner als 3,5 mval wurde nur bei 5 Patien-

ten registriert, und nur einer von diesen zeigte die elektrokardiographischen Zeichen einer Hypokaliämie.

2.1.2 Arbeiten mit einer Kontrollgruppe von PoN

SHRAGER (1957) verglich retrospektiv 40 PmN mit 40 PoN in folgenden Punkten: Alter, Art und Schwere der Herz-erkrankung. Ein hohes Alter erschien nicht als ein prädisponierender Faktor, ebenso nicht die Art der Herzerkrankung. Ein akuter Myokardinfarkt schien jedoch zu Nebenwirkungen zu prädisponieren. Im übrigen enthält die Arbeit eine genaue Beschreibung der Nebenwirkung bei den PmN.

SMITH u. HABER (1970) bestimmten in einer prospektiven Studie an 131 PoN und 48 PmN den Plasma-Digoxinspiegel, BUN, Natrium-, Kalium-, Chlorid- und Bikarbonatkonzentrationen. Gleichzeitig wurden festgehalten: Alter und Geschlecht, Gewicht, klinische Diagnosen und Standard-EKG-Ableitungen. Jeder Patient wurde sorgfältig über ekstrakardiale Manifestationen einer Glykosidintoxikation befragt. Beide Patientenkollektive wurden an Hand der festgehaltenen Faktoren miteinander verglichen. PmN hatten in einem größeren Prozentsatz ein höheres Alter, ein höheres BUN, und in einem größeren Prozentsatz eine koronarsklerotische Herzinsuffizienz. Die Plasma-Digoxinkonzentration

betrug bei den PoN 1,4 ng/ml, bei den PmN 3,7 ng/ml.

Die mittlere Erhaltungsdosis war bei beiden Gruppen gleich. PoN mit einem Plasma-Digoxinspiegel von 2,0 ng/ml und mehr und PmN mit einem Plasma-Digoxinspiegel von 2,0 ng/ml und weniger wurden in einer zweiten Gegenüberstellung miteinander verglichen. Bei den PmN war ein deutlich höheres Alter festzustellen und alle PmN hatten eine koronarsklerotische Herzinsuffizienz.

EVERED u. CHAPMAN (1971) bestimmten an 108 digitalisierten Patienten täglich die Plasma-Digoxinkonzentration, den Blut-Harnstoff und die Serum-Elektrolyte. Festgehalten wurden ferner Alter, Geschlecht und Gewicht. 22 (= 20,4%) hatten klinische oder elektrokardiographische Zeichen von Glykosidnebenwirkungen. Die Gruppe der PmN wurde mit den PoN an Hand der o.a. Daten verglichen. Bei einer mittleren Erhaltungsdosis von 0,44 mg/d betrug der Plasma-Digoxinspiegel bei den PoN 1,38 ng/ml. Bei den PmN betrug der Plasma-Digoxinspiegel 3,36 ng/ml bei einer mittleren Erhaltungsdosis von 0,53 mg/d. In einer zweiten Gegenüberstellung wurden die PoN mit einem Plasma-Digoxinspiegel von mehr als 2,0 ng/ml mit den PmN verglichen. Die PmN waren wesentlich älter und hatten erhöhte Blutharnstoffwerte.

BELLER et al. (1971) untersuchten an 931 in das Krankenhaus eingewiesenen Patienten, ob sie Glykosidpräparate genommen hatten oder nicht. Von 135 (= 15%) digitalisierten Patien-

ten hatten 39 (= 29%) Zeichen von Glykosidnebenwirkungen. An den 135 digitalisierten Patienten wurde bestimmt: Alter, Geschlecht, Glykosidpräparat, Saluretikagaben, Art der Herzerkrankung, Schwere der Herzerkrankung, vorherrschender Herzrhythmus, akute oder chronische Lungenerkrankung und psychische Alterationen. An Labordaten wurde festgehalten: Hämatokrit, BUN, Serum-Kreatinin, Serum-Natrium-, -Kalium-, -Chlorid-, Bikarbonat- und Kalziumkonzentration, Alkalische Phosphatase, SGOT, LDH, Serum-Bilirubin, Serum-Albumin, arterieller pH und arterieller pO_2 .

Auf der Seite der PmN waren gehäuft: eine weit fortgeschrittene Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern als Grundrhythmus, akute oder chronische Lungenerkrankungen und Niereninsuffizienz. Die Serum-Digitaliskonzentration war bei den PmN signifikant höher als bei den PoN.

2.2 ALLGEMEINES ZU GLYKOSIDWIRKUNGEN UND -NEBENWIRKUNGEN

2.2.1 Glykosidwirkungen

2.2.1.1 Glykosidwirkung auf das Herz

Eine ausführliche Darstellung der Glykosidwirkung auf das Herz wird in FISCH u. SURAWICZ (1969) und MOE u. FARAH (1970) gegeben. Zusammenfassend ergibt sich: Die Glykoside erhöhen die Kontraktionskraft des Herzens ohne Änderung der diastolischen Faserlänge. Sie senken die Herzfrequenz einerseits über den Vagus, andererseits durch Abschwächung der chronotropen Wirkung des Adrenalin (MENDEZ et al., 1961). Die Leitungsgeschwindigkeit wird herabgesetzt. Die Refraktärzeit der Vorhofmuskulatur wird verkürzt, die des AV-Knotens verlängert, die der Ventrikelmuskulatur verkürzt. Die Automatie der Arbeitsmuskulatur nimmt unter Glykosiden zu. Die Erregbarkeit von Vorhof und Purkinjefasern nimmt mit steigenden Glykosiddosen ab. Vereinfacht läßt sich sagen (JAHRMÄRKER, 1968 a), "daß durch Glykoside an der Arbeitsmuskulatur (neben der positiven Inotropie) die Refraktärzeit verkürzt und die Erregbarkeit gesteigert (die Schwellenstromstärke gesenkt) wird, dagegen am spezifischen System die Erregungsleitung und Automatie gehemmt werden."

2.2.1.2 Glykosidwirkung und Elektrolyte

2.2.1.2.1 Kalzium

Ein enger Zusammenhang besteht zwischen der Wirkung von Glykosiden und Kalziumionen auf die Kontraktionskraft des Herzens (Übersicht bei GLYNN, 1964). Nach der heute weitgehend anerkannten Kalziumionentheorie wird die positive inotrope Wirkung zahlreicher Substanzen dadurch vermittelt, daß für die Aktivierung der Myofibrillen-ATPase vermehrt Kalziumionen zur Verfügung gestellt werden. Daher ergibt sich z.B. am isolierten Froschherzen eine synergistische Wirkung von Kalzium und Glykosiden sowohl hinsichtlich der Steigerung der Kontraktionskraft als auch hinsichtlich der Zunahme der Erregbarkeit der Arbeitsmuskulatur (LOWN et al., 1960). Die Kontraktionsstärke hängt ab von einer Fraktion des intrazellulären Kalzium, die als austauschbare Kalziumfraktion bestimmt wird (LÜLLMANN u. HOLLAND, 1962). Unter Glykosiden kommt es zu einem Anstieg dieser austauschbaren Kalziumfraktion und zu einer Zunahme der positiv inotropen Wirkung (GROSSMANN u. FURCHTGOTT, 1964). Toxische Dosen bewirken eine weitere Zunahme der intrazellulären Kalziumkonzentration (KLAUS u. KUSCHINSKY, 1962).

2.2.1.2.2 Kalium

Die durch Natrium und Kalium aktivierbare ATPase der Zellmembran, die für den Kationentransport wichtig ist, wird durch Glykoside gehemmt (WILBRANDT 1962, SCHATZMANN 1963). Es kommt zu einem Kaliumausstrom und zu einem Natriumeinstrom, wobei toxische Dosen diesen Prozeß um das vielfache steigern (KLAUS, KUSCHINSKY, LÜLLMANN 1962). Die Membran-ATPase ist an der Membran der Zelle und des sarkotubulären Systems lokalisiert, autoradiographisch konnte hier Digoxin nachgewiesen werden (FOZZARD u. SMITH, 1965). Es besteht eine Korrelation zwischen der Toxizität der einzelnen Glykoside bei verschiedenen Tierarten und ihrer Fähigkeit, die Membran-ATPase zu hemmen (REPKE, 1964). Die heute vorherrschende Vorstellung zur Wirkungsweise der Herzglykoside faßt DRANSFELD (1968) folgendermaßen zusammen:

"Durch die Hemmung der Membran-ATPase wird der intrazelluläre Kaliumgehalt vermindert und der Natriumgehalt erhöht. Sekundär wird mit der Abnahme des Kalium/Natrium Quotienten die Bindungsfähigkeit der Mitochondrien für Kalzium vermindert, damit die ionisierte, austauschbare Kalziumfraktion im Zytoplasma erhöht und die Einwirkung der Kalziumionen auf die kontraktile Eiweißelemente oder andere Enzymsysteme verstärkt bzw. verlängert."

2.1.2.3 Glykosidwirkung auf das EKG

Ausführliche Darstellungen hiervon finden sich bei FRIEDBERG (1956) und HOLZMANN (1965). Herzglykoside führen zu einer Verkürzung der Kammererregungsdauer und damit der QT-Dauer. Nach MICHEL (1959) ist die glykosidbedingte Verkürzung der relativen QT-Dauer im Alter stärker ausgeprägt.

Unter Glykosidwirkung kommt es zu einer Abflachung der T-Welle bei muldenförmiger Senkung der ST-Strecke, eventuell mit präterminaler T-Negativität. Es wird diskutiert, daß die muldenförmige ST-Senkung auf einem intrazellulären Kaliumverlust beruht, da sie sich bei digitalisierten Patienten mit einem gesunden Herzen durch Kaliumgaben zum Verschwinden bringen läßt (KAISER u. KLEPZIG, 1967). Diese EKG-Veränderungen sind Zeichen der Digitalisauswirkung und ergeben noch keinen Anhaltspunkt für eine Digitalisintoxikation, sofern sie nicht extrem ausgeprägt sind. Rhythmusstörungen können auftreten, ohne daß ST-T-Veränderungen im EKG vorhanden sind (MC INTOSH u. MORRIS, 1965).

Insgesamt ähnelt das EKG unter Glykosiden dem Hypokaliämie-EKG. Zum typischen elektrokardiographischen Bild einer Hypokaliämie gehören ST-Depression und Abflachung oder Negativierung der T-Welle, Verstärkung der U-Wellen und Auftreten von TU-Verschmelzungswellen (SURAWICZ u. LEPESCHKIN, 1953).

2.2.2 Glykosidbedarf und -toleranz

Für therapeutische Belange hat sich der Begriff der Vollwirkdosis als nützlich erwiesen. Es handelt sich um diejenige Glykosidmenge, welche bei Nachweis einer vollen therapeutischen Herzwirkung im Organismus vorhanden ist (GILLMANN, 1963). Im Durchschnitt darf ein sicher nachweisbarer klinischer Effekt noch bei 50% der Vollwirkdosis angenommen werden, ein Minimaleffekt noch bei 25% der Vollwirkdosis (GILLMANN u. GROSSE-BROCKHOFF, 1963). Die toxische Grenze liegt im allgemeinen bei 140 bis 160% der Vollwirkdosis (STORZ, 1962). Man muß unterscheiden zwischen Nebenwirkungen bei therapeutischen Dosen (bis zur Vollwirkdosis) und Manifestationen einer Intoxikation (bei Überschreiten der Vollwirkdosis) (SCHÖLMERICH, 1964). Die geringe therapeutische Breite der Herzglykoside und ein individuell verschiedener Glykosidbedarf machen eine saubere Trennung beider Begriffe im Einzelfall schwer. Wir verwenden daher den nicht-präjudizierenden Begriff der Glykosidnebenwirkung.

Unter Glykosidbedarf ist die Höhe der Glykosiddosis zu verstehen, die ein Kranker für einen therapeutischen Effekt benötigt. Der Glykosidbedarf ist individuell verschieden und schwankt in den meisten Fällen zwischen der Hälfte und dem Doppelten der Durchschnittsdosis (MOVITT, 1949).

Die Verteilungskurven der therapeutischen und toxischen Dosen überschneiden sich erheblich (AUGSBERGER, 1951). Eine Durchschnittsdosis kann in einem Fall unzureichend, in einem anderen Fall bereits toxisch sein (JAHRMÄRKER, 1964). Die Gründe für die individuelle Streuung des Glykosidbedarfs sind noch nicht genügend bekannt. Die Beziehungen zwischen Glykosidbedarf und Art des Herzleidens sind unsicher und treten hinter der individuellen Variabilität des Glykosidbedarfs an Bedeutung weit zurück (SCHWIEGK u. JAHRMÄRKER, 1960). Die Glykosidtoleranz hängt in erster Linie vom Zustand des Myokards ab. Ein gesundes Herz verträgt relativ große Glykosidmengen, während beim geschädigten Herzen die Toleranz stark herabgesetzt sein kann und frühzeitig Rhythmusstörungen auftreten (SCHWIEGK u. JAHRMÄRKER, 1960).

Von einer verminderten Toleranz zu unterscheiden sind Situationen, wo es über eine eingeschränkte Nieren- und/oder Leberfunktion zu einer Kumulation des Glykosids und damit zu einer relativen Überdosierung kommen kann. Über den Stoffwechsel und die Ausscheidung der Glykoside siehe die Kapitel "Nieren-" und "Lebererkrankungen".

2.2.3 Nebenwirkungen der Glykoside

An Nebenwirkungen der Herzglykoside treten kardiale Störungen, vor allem Rhythmusstörungen auf, ferner gastrointestinale Symptome und neurotoxische Erscheinungen. Die beiden letzteren werden unter dem Begriff extrakardiale Nebenwirkungen zusammengefaßt. Da in dieser Studie nur die Rhythmusstörungen als hauptsächlichem Symptom der Nebenwirkungen von Herzglykosiden erfaßt werden und alle anderen Symptome unberücksichtigt bleiben, geben wir hier eine kurze Zusammenfassung der extrakardialen Nebenwirkungen. Zu den Rhythmusstörungen findet sich Literatur, eigene Untersuchungen und Diskussion im Hauptteil.

2.2.3.1 Gastrointestinale Symptome

Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen sind Hinweise auf eine Glykosidnebenwirkung (MOE u. FARAH 1970, SOMLYO 1960). Seit dem Übergang auf Reinglykoside hat sich der relative Anteil der gastrointestinalen Symptome an den Glykosidnebenwirkungen reduziert (CAPELLER 1959, CROUCH 1956, SHRAGER 1957). Die frühere Verwendung von galenischen Zubereitungen führte über eine lokale Reizung der Magenschleimhaut zu vermehrten gastrointestinalen Symptomen (CHURCH et al., 1962). Der relative Anteil der gastro-

intestinalen Nebenwirkungen beträgt 27,5% - verglichen mit 67,8% der Rhythmusstörungen und 4,7% der neurotoxischen Symptome (SCHÖLMERICH, 1968).

Die Ursache der Übelkeit und des Erbrechens liegt in der Reizung einer CTZ (= Chemoreceptor Trigger Zone) in der area postrema der Medulla oblongata (BORISON u. WANG, 1953).

Diarrhoen als Glykosidnebenwirkung sind relativ selten (SCHÖLMERICH, 1968), in der Arbeit von SHRAGER (1957) kamen Diarrhoen bei 10% aller PmN vor. Eine intestinale Durchblutungsstörung mit hämorrhagischer Darmnekrose wird als seltene Glykosidnebenwirkung bei Schwerkranken diskutiert (KYRIELEIS et al., 1970).

2.2.3.2 Neurologische Symptome

Ein Überblick hierüber findet sich bei BATTERMAN u. GUTNER (1948). An glykosidbedingten Nebenwirkungen finden sich im ZNS Schwindel, Kopfschmerzen, Unruhe, eventuell sogar Krämpfe, Halluzinationen und Wahnvorstellungen, sowie optische Erscheinungen (z.B. Farbensehen). Auch neuralgiforme Beschwerden sollen vorkommen. Die zentralnervösen Manifestationen treten in der Mehrzahl der Fälle bei älteren Patienten auf, so daß eine Zerebralsklerose als prädisponierender Faktor angesehen werden kann (SCHÖLMERICH, 1968).

3. M E T H O D I K

3.1 K R A N K E N G U T

Aus dem Krankenblattarchiv der I. Medizinischen Universitätsklinik wurden die vorliegenden Krankengeschichten des Jahres 1969 und ein Teil des Jahres 1970 ausgewertet.

3.2 B I L D U N G D E R P A T I E N T E N G R U P P E N

Alle Krankengeschichten von Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt Herzglykoside erhalten hatten, wurden berücksichtigt und auf Zeichen von glykosidbedingten kardialen Arrhythmien untersucht.

Voraussetzungen für die Wertung einer kardialen Arrhythmie als Glykosidnebenwirkung. Eine Arrhythmie wurde als glykosidabhängig gewertet, wenn

1. sie unter Glykosidtherapie auftrat und sich nach Absetzen des Glykosids bzw. nach Verringerung der Dosis wieder verbesserte,
2. sie eine Besserung zeigte unter Bedingungen, die die Glykosidtoleranz steigern, bzw. sich verschlechterte unter Bedingungen, die die Glykosidtoleranz senken (z. B. Kaliumzufuhr bzw. -verlust),

3. sie zusammen mit gastrointestinalen Beschwerden auftrat, für die eine sonstige Ursache nicht erkennbar war.

Es wurden alle Rhythmusstörungen gewertet. Eine Beschränkung auf bestimmte Formen, wie sie z.B. BELLER et al. (1971) und SMITH u. HABER (1970) vornahmen, wurde nicht durchgeführt. Die Abgrenzung zwischen einer sicher glykosidbedingten und einer möglicherweise glykosidbedingten Arrhythmie ist erfahrungsgemäß schwierig. In der vorliegenden Studie werden beide Formen als glykosidbedingt zusammengefaßt, nachdem eine orientierende Differenzierung keinen Unterschied der Ergebnisse erbrachte. (Im übrigen muß man sich darüber im klaren sein, daß beim Patienten "glykosidbedingt" eigentlich "glykosidmitbedingt" oder Glykosid-ausgelöst bedeutet; zur Vereinfachung wird hier nur von glykosidbedingten Arrhythmien gesprochen.)

100 Patienten mit glykosidbedingten Arrhythmien wurde in einer Gesamtzahl von 588 glykosidbehandelten Patienten gefunden. Sie stellen die Gruppe "Patienten mit Nebenwirkungen" (PmN) dar. Dieser Gruppe gegenübergestellt wurde eine Gruppe von 200 "Patienten ohne Nebenwirkungen" (PoN); es handelt sich dabei um die ersten 200 Fälle der glykosidbehandelten Patienten ohne Nebenwirkungen. Die weitere Auswertung erfolgte, indem beide Gruppen hinsichtlich

verschiedener Faktoren, die für das Auftreten von Glykosidnebenwirkungen von Bedeutung sein können, verglichen wurden.

3.3 ANALYSIERTE FAKTOREN

Beim allgemeinen klinischen Status eines Patienten wurden berücksichtigt:

1. Alter
2. Geschlecht
3. Extrakardiale Erkrankungen
4. Ätiologie der Herzerkrankung.

Zur Erfassung des Schweregrades des Herzleidens dienten folgende Faktoren:

5. Herzgröße auf der Lungenstandardaufnahme
6. Stauungszeichen auf der Lungenstandardaufnahme
7. Zyanose.

Von den angewandten Medikamenten wurde festgehalten:

8. Art und Dosierung des Glykosidpräparates
9. Saluretika
10. Spirolactone
11. Kaliumpräparate.

Zur Beurteilung des Mineralhaushaltes diene der
12. Serum Kaliumspiegel.

Bei der EKG-Analyse wurden ausgewertet:

13. Rhythmus

14. Relative QT-Dauer.

3.4 ANALYSENGANG

Die Gruppe der 100 Patienten "PmN" und der 200 Patienten "PoN" wurden hinsichtlich der einzelnen Faktoren verglichen, und das Ergebnis wurde nach dem Vierfelder-Chi-Quadrat-Test bzw. nach dem exakten Test von FISHER (Lit. bei SACHS, 1971) mit Hilfe eines Olivetti-Tischcomputers statistisch überprüft. Als signifikant wurden Unterschiede mit einem $p < 0,05$ bewertet.

3.5 KRITIK DER METHODIK

Mit der Festlegung der o.a. Faktoren ist verbunden, daß nur diejenigen Faktoren als prädisponierend erkannt werden können, auf die wir uns bei der Durchsicht der Krankengeschichten beschränkten. Somit war, was prädisponierender Faktor sein kann, bereits zu Beginn eingeeengt. Diese Arbeit kann somit keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben.

Von den vielen möglichen Symptomen einer Glykosidintoxikation beschränkten wir uns auf die glykosidbedingte Herzrhythmusstörung und ließen alle anderen Symptome unberücksichtigt. Unsere Gründe hierzu waren folgende:

1. Die Rhythmusstörungen sind durch EKG-Aufzeichnungen objektiv belegt. Eine Dunkelziffer von nicht durch EKG-festgehaltenen Arrhythmien wird dabei in Kauf genommen.
2. Im Verlauf einer retrospektiven Untersuchung läßt sich nur mit einer hohen Unsicherheit entscheiden, ob allgemeine Symptome wie Nausea, Erbrechen, Diarrhoe oder neurologische Erscheinungen im Verlaufe eines stationären Aufenthaltes als eine Glykosidnebenwirkung zu deuten sind, oder ob sie eine andere Genese haben. Obwohl andere Symptome einer Glykosidunverträglichkeit für den Patienten sehr unangenehm sein können, stellen die kardialen Nebenwirkungen die hauptsächliche Gefahr dar; sie können im ungünstigen Fall lebensbedrohlichen Charakter annehmen. Da auf Grund der heutigen Allgemeintherapie weit fortgeschrittenere Herzinsuffizienzen behandelt werden als früher und die Glykosidverträglichkeit dabei zurückgeht (s.u.), spielen die kardialen Nebenwirkungen eine immer größere Rolle, während die extrakardialen Nebenwirkungen an Bedeutung und Häufigkeit zurücktreten.

Die Zuverlässigkeit einer derartigen retrospektiven Analyse ist entscheidend davon abhängig, mit welcher Genauigkeit die Krankengeschichten geführt wurden. Oft konnten vom Arzt getroffene Maßnahmen (Dosisänderung, Kaliumgaben usw.) nicht verwertet werden, wenn eine EKG-Aufzeichnung fehlte und eine begründende Notiz in der Krankengeschichte nicht zu finden war.

4. H A U P T T E I L

4.1 GLYKOSIDBEDINGTE RHYTHMUSSTÖRUNGEN

a) Literatur

Kardiale Nebenwirkungen der Herzglykoside stehen heute nach Bedeutung und Häufigkeit im Vordergrund (JAHRMÄRKER, 1968 b). 90 bis 95% aller Patienten mit Glykosidnebenwirkungen haben Herzrhythmusstörungen (CHUNG, E.K., 1970, SHRAGER, 1957). Durch Beeinflussung von Reizleitung und Reizbildung können Herzglykoside jede Form der Arrhythmie hervorrufen (CHUNG, E.K., 1970, FISCH, 1971).

Über die Häufigkeit tachykarder und bradykarder Rhythmusstörungen orientiert Tabelle 1, der 916 Fälle aus 11 Sammelstatistiken der Weltliteratur zu Grunde liegen (JAHRMÄRKER, 1968 a).

Tabelle 1

Häufigkeit von tachykarden und bradykarden Rhythmusstörungen in 916 Fällen aus 11 Sammelstatistiken der Weltliteratur (nach JAHRMÄRKER, 1968 a)

	<u>Zahl</u>	<u>%</u>
I. Tachykarde Rhythmusstörungen, heterotope Reizbildung		
supraventrikulär		
1. supraventrikuläre Extrasystolen	58	7
2. Neuauftreten von Vorhofflimmern und -flattern	54	6
3. a.v.-Rhythmus, wandernder Schrittmacher	106	12
4. (parox.) supraventr. Tachykardie (mit part. Herzblock)	102	11
ventrikulär		
5. ventrikuläre Extrasystolen insgesamt	403	44
6. ventr. Extrasystolen in Bigeminusanordnung	228	25
7. (paroxysmale) ventrikuläre Tachykardie	75	8
8. Kammerflimmern (und plötzl. Tod bei ventr. Extrasyst.)	24	3
II. Bradykarde Rhythmusstörungen, Herzblock		
supraventrikulär		
1. Sinusbradykardie	29	3
2. sinu-auriculärer Block	14	2
atrioventrikuläres Leitungssystem		
3. bradykarde Flimmerarrhythmie	?	
4. Herzblock II. Grades (meist Wenckebach-Typ)	102	11
5. Herzblock III. Grades	97	11
6. (Herzblock I. Grades bei 127 = 14%)		

Von den ektopischen Rhythmusstörungen sind die ventrikulären Extrasystolen die häufigsten, aber gleichzeitig die am wenigsten spezifischen, da viele andere Ursachen zu ihrer Entstehung beitragen können (FISCH, 1971). LOWN u. LEVINE (1954) beschrieben die supraventrikuläre Tachykardie mit partiellem AV-Block als glykosidbedingte Rhythmusstörung; sie kann auch paroxysmal und ohne Block auftreten. Diese Arrhythmie stellt eine besonders schwere Form der Digitalisintoxikation dar und tritt vermehrt bei arteriosklerotischen Herzleiden auf (RODENSKY u. WASSERMAN, 1961). SMITH u. HABER (1970) fanden in solchen Fällen besonders hohe Glykosidspiegel. Weitere, für eine Digitalisintoxikation relativ spezifische Rhythmusstörungen sind die AV-Knoten-Tachykardie (SODEMAN, 1965) und die AV-Dissoziation (FISCH, 1971).

Eine unter Glykosiden auftretende ventrikuläre Tachykardie ist ein deutlicher Hinweis auf eine Digitalisintoxikation (SODEMAN, 1965) und birgt in sich immer die Gefahr des Übergangs in ein Kammerflimmern: einem glykosidbedingten Kammerflimmern bei 15 Patienten ging in 10 Fällen eine ventrikuläre Tachykardie voraus, in je 2 Fällen multifokale Extrasystolen und supraventrikuläre Tachykardien mit Block (FISCH, 1971).

Eine besonders seltene Form der glykosidbedingten Arrhythmie stellt das Vorhofflattern dar (Übersicht bei DELMAN u.

STEIN, 1964). Vorhofflimmern tritt wahrscheinlich häufiger auf, als besonders typisch gilt dabei eine langsame Kammerfrequenz (kleiner als 50 Schläge/min) und gleichzeitige Extrasystolen (BELLER et al., 1971).

b) Eigene Untersuchungen

Über die Häufigkeit der einzelnen Rhythmusstörungen orientiert Tabelle 2. Zum Vergleich werden die Ergebnisse der retrospektiven Arbeit von SCHÜLMERICH (1964) daneben gestellt.

Tabelle 2

	Eigene Werte n = 100 = %	SCHÜLMERICH n = 143 % (n)
Ventrikul. Extrasyst. (ohne Bigeminus)	36	34,3 (49)
Bigeminie	15	26,6 (38)
AV-Block I. Grades	24	25,2 (36)
Supraventrik. Extrasyst.	15	12,6 (18)
AV-Block II. Grades	2	7,0 (10)
Sinusbradykardie	3	4,2 (6)
PAT mit Block	1	4,2 (6)
AV-Dissoziation	1	0
Wenckebachsche Periodik	1	2,1 (3)
Vorhofflimmern	1	0
Ventrikuläre Tachykardie	0	2,1 (3)
Totaler AV-Block	0	2,8 (4)
Kammerflimmern (mit tödlichem Ausgang)	1	0

c) Diskussion

Verglichen mit der Statistik von JAHRMÄRKER (1968 a) finden sich hier vermehrt supraventrikuläre Extrasystolen und AV-Block I. Grades, seltener dagegen AV-Block II. und III. Grades und paroxysmale supraventrikuläre Tachykardie mit partiellem Herzblock. Dies ist durch mehrere Gründe bedingt:

Obwohl Digitalis jede Form der Herzarrhythmie bewirken kann, gibt es einerseits wenig spezifische und andererseits relativ spezifische, für eine Glykosidnebenwirkung sprechende Arrhythmieformen. Es ist nun eine von Autor zu Autor verschieden beantwortete Ermessensfrage, welche Arrhythmie als glykosidbedingt angesehen wird. Relativ unspezifische Arrhythmien wie supraventrikuläre Extrasystolen und AV-Block I. Grades werden häufig nicht als glykosidbedingt gewertet. In der vorliegenden Studie wurden dagegen alle EKG-belegten Arrhythmien gewertet, wenn sie im Zusammenhang mit der Glykosidtherapie auftraten (s. Abschnitt 3.2).

Die meisten Arbeiten über Digitalisnebenwirkungen seit 1961 waren prospektive Arbeiten (s. Abschnitt 2.). Das unmittelbare Verfolgen des Zustandes eines digitalisierten Patienten läßt insgesamt mit größerer Häufigkeit Rhythmusstörungen erkennen als retrospektive Analysen,

die auf die Häufigkeit und Regelmäßigkeit angewiesen sind, mit der EKG's geschrieben wurden. Flüchtige Arrhythmien werden vor allem bei einer gezielten Überwachung erfaßt, woraus sich eine andere Häufigkeitsverteilung der einzelnen glykosidbedingten Arrhythmien ergibt.

Dafür, daß der Unterschied zwischen den Ergebnissen dieser Arbeit und der Tabelle von JAHRMÄRKER (1968 a) auf dem retrospektiven Charakter der Analyse beruht, spricht die ziemlich genaue Übereinstimmung zwischen den Werten der retrospektiven Arbeit von SCHÖLMERICH et al. (1964) und dieser Arbeit.

4.2 HÄUFIGKEIT VON GLYKOSIDBEDINGTEN NEBENWIRKUNGEN

a) Literatur

Die prozentuale Häufigkeit von glykosidbedingten Nebenwirkungen hängt zu einem Teil davon ab, wann die Arbeiten entstanden sind, und, ob es retro- oder prospektive Studien sind. In retrospektiven Arbeiten wurde die Häufigkeit mit 7% (HERRMANN et al., 1944) und 14,3% (SCHÖLMERICH et al., 1964) angegeben. In prospektiven Arbeiten betrug sie 20% (RODENSKY u. WASSERMAN, 1961), 26,9% (TILSNER, 1970) und 29% (BELLER et al., 1971). Die Zunahme der Häufigkeit von glykosidbedingten Nebenwirkungen hat mehrere Ursachen: eine Erhöhung der allgemeinen Lebenserwartung der Bevölkerung führt zu einer vermehrten Anzahl alter Menschen mit einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz (SODEMAN, 1965). Während 1940 23% der PmN älter als 70 waren, waren es 1960 47,7% (DUBNOW u. BURCHELL, 1965). Eine zunehmende Aufmerksamkeit in der Klinik läßt glykosidbedingte Nebenwirkungen häufiger erkennen (SODEMAN, 1965, BELLER et al., 1971). Supraventrikuläre Rhythmusstörungen wie PAT mit Block und AV-Knotentachykardie wurden als Glykosidnebenwirkungen erkannt (BELLER et al., 1971). Als wichtiger Faktor für die Zunahme der Glykosidnebenwirkungen gilt die vermehrte Anwendung von Diuretika in der Therapie von Herzkranken (LOWN u. LEVINE, 1954). Weiterhin ist mit Unterschieden

der Dosierungsgewohnheiten in verschiedenen Ländern zu rechnen (relativ hohe Dosierung in USA).

Alle Prozentangaben beziehen sich auf Krankenhauspatienten, d.h. auf Fälle, in denen i.a. mit schweren Erkrankungsformen und einer vollen Dosierung zu rechnen ist.

b) Eigene Untersuchungen

40% aller Klinikpatienten des ausgewerteten Zeitraums erhielten Glykosidpräparate. Die Häufigkeit von kardialen Nebenwirkungen betrug unter 588 Glykosidbehandelten 100 = 17%.

c) Diskussion

Katamnestiche Untersuchungen dieser Art ergeben immer kleinere Prozentsätze von Nebenwirkungen als prospektive Studien. Der hier ermittelte Prozentsatz stimmt mit dem aus der Arbeit von SCHÖLMERICH et al. (1964) überein und scheint angesichts der Häufigkeit von 29% bei einer prospektiven Studie (BELLER et al., 1971) realistisch. Unser Auswertungsverfahren macht keine Einschränkung unter den Arrhythmieformen, ist jedoch auf eine vorhandene EKG-Dokumentation angewiesen.

4.3. LEBENSALTER

a) Literatur

Auf einen Zusammenhang zwischen hohem Alter und verminderter Glykosidtoleranz ist wiederholt hingewiesen worden (BURCKHARDT u. LA DUE, 1967, CHURCH et al., 1962, HUMPHREYS, 1967, MC INTOSH u. MORRIS, 1965, SOFFER, 1965, SOMLYO, 1960).

Der Anteil an älteren Patienten unter den Fällen mit Nebenwirkungen ist in den letzten 20 Jahren gestiegen: Um 1942 waren 46,2% der PmN älter als 60 Jahre, um 1960 hatte sich dieser Anteil auf 83% nahezu verdoppelt (DUBNOW u. BURCHELL, 1965). Ein Grund ist darin zu sehen, daß durch Verbesserung der Allgemeintherapie heute Herzinsuffizienzfälle ein weit fortgeschrittenes Stadium erleben als früher. Es stellt sich die Frage, ob die Glykosidverträglichkeit als Folge eines hohen Lebensalter zurückgeht.

In den Arbeiten ohne eine Kontrollgruppe von PoN betrug das mittlere Alter der PmN 63 Jahre (RODENSKY u. WASSERMAN, 1961) und 69,7 Jahre (SOFFER, 1961).

Bei den Arbeiten mit einer Kontrollgruppe von PoN ergab sich:

Durchschnittsalter der				
PmN	(n)	PoN	(n)	Autor
65	(40)	66	(40)	SHRAGER (1957)
66	(48)	59	(131)	SMITH u. HABER (1970)
69,9	(22)	592,2	(86)	EVERED u. CHAPMAN (1971)
73	(39)	71	(96)	BELLER et al. (1971)

Im allgemeinen wird eine verminderte Glykosidverträglichkeit im hohen Lebensalter auf eine Abnahme der Nierenfunktion zurückgeführt. Digoxin wird in der Niere frei filtriert, Kreatininclearance und Digoxinclearance verhalten sich beim Hund wie 1:0,66 (TOWBIN et al., 1964). Im Alter kommt es beim Menschen häufig zu einem Rückgang der Kreatininclearance (BEANS u. SHOCK, 1950).

Nach EWY et al. (1969) führen Digoxingaben beim älteren Menschen auch bei normalen Serum-Kreatinin und BUN zu einem höheren Digoxinspiegel. Die Autoren sehen den Grund dafür in einer eingeschränkten Kreatinin- und entsprechend auch herabgesetzten Digoxinclearance.

Die Untersuchungen von SMITH u. HABER (1970) sprechen allerdings dafür, daß kumulationsunabhängige Einflüsse an einer verminderten Glykosidverträglichkeit im Alter beteiligt sind: bei 131 PoN war die mittlere Digoxinkonzentration $1,4 \text{ ng/ml} \pm 0,7$, die einzelnen Werte lagen zwischen $0,3 \text{ ng/ml}$ und $3,0 \text{ ng/ml}$. Bei 48 PmN betrug die mittlere Plasmadigoxinkonzentration $3,7 \text{ ng/ml} \pm 1,0$. Die einzelnen Werte lagen zwischen $1,6 \text{ ng/ml}$ und $13,7 \text{ ng/ml}$. Überschneidungen der Streubereiche der Digoxinkonzentrationen beider Gruppen lagen bei einer Digoxinkonzentration von $1,6 \text{ ng/ml}$ bis $3,0 \text{ ng/ml}$. Um alle kumulativen Einflüsse bei den PmN auszuschalten, verglichen die Autoren 6 PmN mit einem Digoxinspiegel von $2,0 \text{ ng/ml}$ und weniger mit 10 PoN mit einem Digoxinspiegel von $2,0 \text{ ng/ml}$ und mehr. Das mittlere Lebensalter dieser 6 PmN war 71 Jahre, das der 10 PoN 62 Jahre, dagegen das Alter aller 48 PmN 66 Jahre und das aller 131 PoN war 56 Jahre. Dies Ergebnis spricht dafür, daß an einer verminderten Glykosidtoleranz im hohen Lebensalter kumulationsunabhängige Einflüsse beteiligt sind.

Aus den Tabellen der Autoren geht hervor, daß bei den 6 PmN ein koronarsklerotisches Herzleiden vorlag, welches wie später diskutiert wird, als disponierender Faktor gilt.

b) Eigene Befunde

Das Durchschnittsalter der PoN betrug 57,5 Jahre ($SD = \pm 13,8$), das der PmN 61,8 Jahre ($SD = \pm 13,4$). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist statistisch nicht signifikant.

60 Jahre und älter waren 65 (= 65%) der PmN und 90 (= 45%) der PoN. Der Unterschied ist statistisch signifikant:
 $p < 0,001$.

Abb. 1 und Abb. 2 zeigen den prozentualen Anteil der einzelnen Altersgruppen in beiden Patientenkollektiven.

Abb. 2 läßt erkennen, daß das Maximum an Nebenwirkungen bei Patienten im Alter von 60 - 69 Jahren zu finden ist.

Um die Häufigkeit von Nebenwirkungen in den einzelnen Altersgruppen zu erfassen, wählten wir eine andere Auswertungsmethode: Ein Kollektiv von 200 digitalisierten Patienten wurde nach Altersgruppen geordnet. Die Zahl der Patienten in den einzelnen Altersklassen ist in Abb. 3 dargestellt. Unter diesen 200 digitalisierten Patienten fanden sich 41 PmN, deren Zahl in den einzelnen Altersgruppen schraffiert angegeben ist. Es ergibt sich absolut eine deutliche Zunahme der Nebenwirkungen mit steigendem Alter.

Abb. 4 stellt den entsprechenden prozentualen Anteil der 41 PmN an den einzelnen Altersgruppen der 200 digitalisierten Patienten dar.

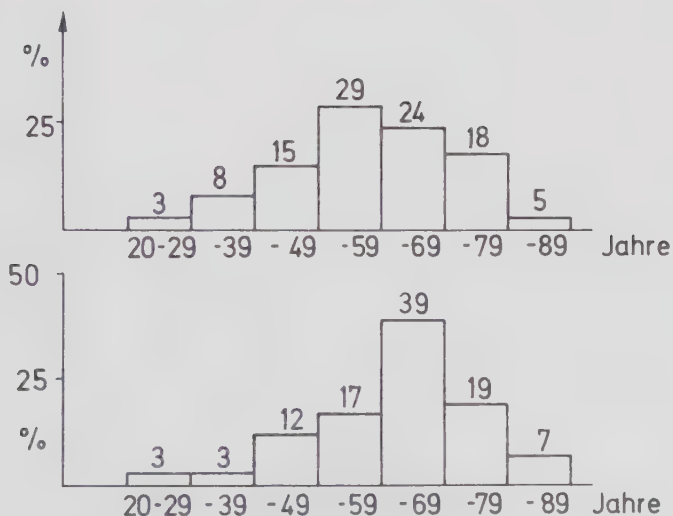


Abb. 1: Prozentualer Anteil der einzelnen Altersgruppen bei 200 PoN.

Abszisse: Alter in Jahren

Ordinate: Anzahl der PoN in Prozent der Absolutzahl (n = 200)

Abb. 2: Prozentualer Anteil der einzelnen Altersgruppen bei 100 PmN.

Abszisse: Alter in Jahren

Ordinate: Anzahl der PmN (n = 100, Prozent = Absolutzahl)

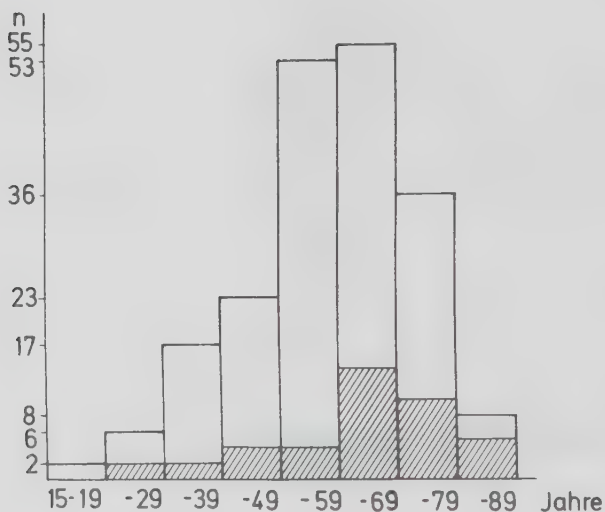


Abb. 3: Altersverteilung von 200 digitalisierten Patienten (Absolutzahl). Schraffiert gezeichnet ist die Altersverteilung der 41 Patienten mit Nebenwirkungen aus diesen 200 digitalisierten Patienten.

Abszisse: Altersverteilung in Jahren

Ordinate: Anzahl der Patienten (n = 200)

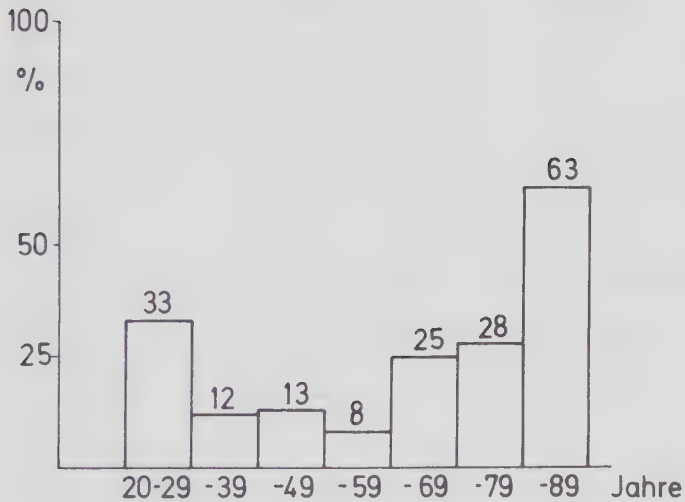


Abb. 4: Prozentualer Anteil der PmN an den einzelnen Altersgruppen der 200 digitalisierten Patienten.
Abszisse: Alter in Jahren
Ordinate: Anzahl der PmN an den digitalisierten Patienten einer Altersgruppe in Prozent der Absolutzahl von Patienten einer Altersgruppe.

sierten Patienten dar. Die Abbildung zeigt 2 Maxima: bei den jungen und bei den sehr alten Patienten ist der prozentuale Anteil der PmN am höchsten, bei den Patienten im mittleren Alter ist er relativ niedrig und hat sein Minimum bei den 50 - 59-jährigen. Bei den 60 - 79-jährigen ist der prozentuale Anteil bereits relativ groß und erreicht bei den 80 - 89-jährigen sein zweites Maximum von 63% der Nebenwirkungen.

c) Diskussion

Die Bestimmung des Durchschnittsalters ergibt keinen signifikanten Unterschied zwischen PmN und PoN. Grund hierfür ist wohl, daß die Altersgipfel beider Kollektive nahe beieinander liegen, wie Abb. 1 und Abb. 2 zeigen, und daß die Streuung relativ groß ist. Daß die Kurve der Altersverteilung der PmN nicht symmetrisch ist wie die der PoN, sondern ihr Maximum in Richtung der Über-59-jährigen verschoben ist, wird durch Bestimmung des Durchschnittsalters nur unvollkommen wiedergegeben. Durch Bestimmung des Anteils von Patienten über 59 Jahren in beiden Kollektiven ergibt sich jedoch ein signifikanter Unterschied in der Altersverteilung von PoN und PmN, und es läßt sich folgern, daß im fortgeschrittenen Lebensalter die Glykosidtoleranz vermindert ist.

In den Literaturarbeiten mit einer Kontrollgruppe von PoN wird das Durchschnittsalter in beiden Gruppen angegeben, jedoch nicht die Verteilung der einzelnen Altersgruppen. Diese Aufteilung liegt in 2 Arbeiten ohne eine Kontrollgruppe von PoN vor, mit denen ein Vergleich möglich ist:

Der Prozentsatz der Über-60-jährigen betrug im Kollektiv von RODENSKY u. WASSERMAN (1961) 70%, im Kollektiv von DUBNOW u. BURCHELL (1965) 83%. Der in der vorliegenden Studie gefundene Prozentsatz von 65% stimmt überein mit dem Wert von RODENSKY u. WASSERMAN (1961), ist dagegen kleiner als der bei DUBNOW u. BURCHELL (1965) gefundene Wert.

Das Patientengut bei RODENSKY u. WASSERMAN (1961) und bei dieser Arbeit bestand aus Patienten, die allein durch Rhythmusstörungen als PmN erkannt wurden. Dagegen bestand das Kollektiv bei DUBNOW u. BURCHELL (1965) aus Patienten, die auf Grund von gastrointestinalen, neurologischen und kardialen Symptomen unter der klinischen Diagnose Digitalisintoxikation im Krankenarchiv geführt wurden. Auf Grund des verschieden ausgewählten, sowie möglicherweise auch sonst verschiedenen Patientengutes ist der Prozentsatz der Über-60-jährigen in den verschiedenen Untersuchungsgruppen verschieden.

Bei Abb. 4 fällt der zweigipflige Verlauf der Kurve auf. Sowohl in Richtung der 20-jährigen als auch der 80-jähri-

gen nimmt der prozentuale Anteil der PmN an der Gesamtzahl der digitalisierten Patienten zu. Der Anstieg in Richtung der 80-jährigen entspricht einer Zunahme der Nebenwirkungen mit steigendem Alter und somit den Angaben aus der Literatur. Der Anstieg in Richtung der 20-jährigen läßt sich wie folgt deuten:

Die Absolutzahl der digitalisierten Patienten unter 50 Jahre ist gering, am geringsten bei den 10 - 29-jährigen. Bei einer sehr kleinen Absolutzahl kann der prozentuale Anteil einer verhältnismäßig ebenfalls sehr kleinen Absolutzahl von PmN bereits sehr groß sein. Die Aussagekraft einer solchen Prozentangabe ist dementsprechend gering.

Von den 18 PmN unter 50 Jahren haben 12 eine valvulär bedingte Herzinsuffizienz, d.h. ein bereits lange Zeit bestehendes Herzleiden. Nicht allein das Alter des Patienten, sondern auch Dauer und Schwere der Herzerkrankung kann ein wichtiger Faktor bei einer verminderten Glykosidtoleranz sein.

Es wäre von Interesse, wenn in einer späteren Studie neben dem Alter des Patienten auch die Dauer seiner Herzerkrankung erfaßt und die Beziehung zwischen verminderter Glykosidtoleranz und dem Quotienten: Lebensalter/Dauer der Herzerkrankung, bzw. Dauer der Dekompensation und

Glykosidbedürftigkeit untersucht würde. Auch die Kreatinin-Clearance sollte in einer folgenden Studie mitberücksichtigt werden.

4.4. GESCHLECHT

a) Literatur

GRINNEL et al. (1957) konnten zeigen, daß männliche und kastrierte weibliche Versuchstiere verglichen mit nicht-kastrierten weiblichen Tieren eine verminderte Glykosidtoleranz hatten (Dosierung nach Körpergewicht). Unter Östrogenbehandlung verstärkte sich bei den kastrierten weiblichen Tieren die Glykosidtoleranz (GRINNEL et al., 1957). In einer klinischen Studie, die an digitalisierten männlichen und weiblichen Patienten im Alter von 13 - 40 Jahren durchgeführt wurde, hatten 21% der Männer und 10% der Frauen glykosidbedingte Rhythmusstörungen (RODENSKY u. WASSERMAN, 1964).

In Arbeiten mit einer Kontrollgruppe von PoN und einem Durchschnittsalter aller Patienten von über 60 Jahren war die Geschlechtsverteilung unterschiedlich, bei SMITH u. HABER (1970) hatten die Männer vermehrt Nebenwirkungen, bei BELLER et al. (1971) und EVERED u. CHAPMAN (1971) die Frauen vermehrt Nebenwirkungen:

Tabelle 3

<u>PoN</u>				<u>PmN</u>				<u>Autor</u>
Männer		Frauen		Männer		Frauen		
(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%	
(81)	60%	(50)	40%	(36)	75%	(12)	25%	SMITH u. HABER (1970)
(45)	52%	(41)	48%	(9)	43%	(13)	57%	EVERED u. CHAPMAN (1971)
(33)	34%	(63)	66%	(15)	44%	(19)	56%	BELLER et al. (1971)

b) Eigene Untersuchungen

In der Gruppe der PoN (n = 200) waren 82 Männer (= 41%) und 118 Frauen (= 59%). Bei den PmN (n = 100) waren es 38 (%) Männer und 62 (%) Frauen.

Von 100 digitalisierten Frauen zeigten 18 (%) glykosidbedingte Nebenwirkungen. Von 100 digitalisierten Männern waren es 16 (%).

Abb. 5 zeigt den prozentualen Anteil der verschiedenen Altersgruppen bei den 118 Frauen der PoN, Abb. 6 den prozentualen Anteil der verschiedenen Altersgruppen bei den 62 Frauen der PmN.

Abb. 7 zeigt den prozentualen Anteil der verschiedenen Altersklassen bei den 82 Männern der PoN. Abb. 8 die verschiedenen Altersgruppen in Prozent bei den 38 Männern der PoN.

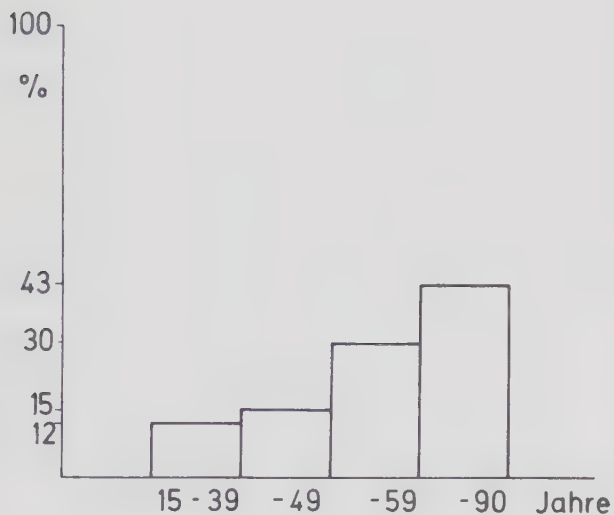


Abb. 5: Prozentualer Anteil der verschiedenen Altersgruppen bei den 118 Frauen der PoN.
Abszisse: Alter in Jahren
Ordinate: Anzahl der Frauen in Prozent der Absolutzahl (n = 118)

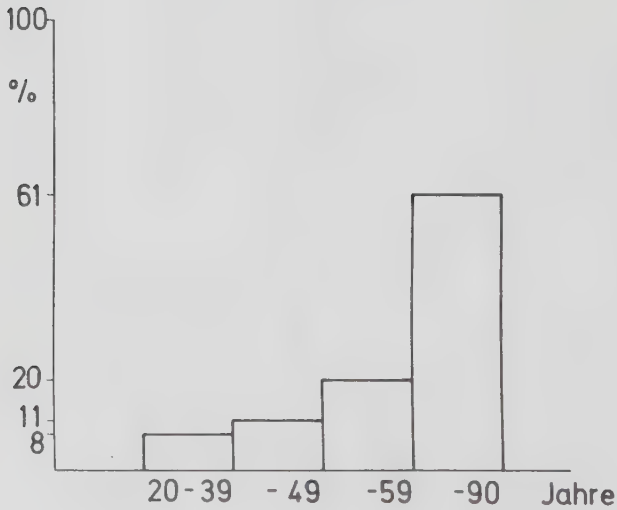


Abb. 6: Prozentualer Anteil der verschiedenen Altersgruppen bei den 62 Frauen der PmN.
Abszisse: Alter in Jahren
Ordinate: Anzahl der Frauen in Prozent der Absolutzahl (n = 62)

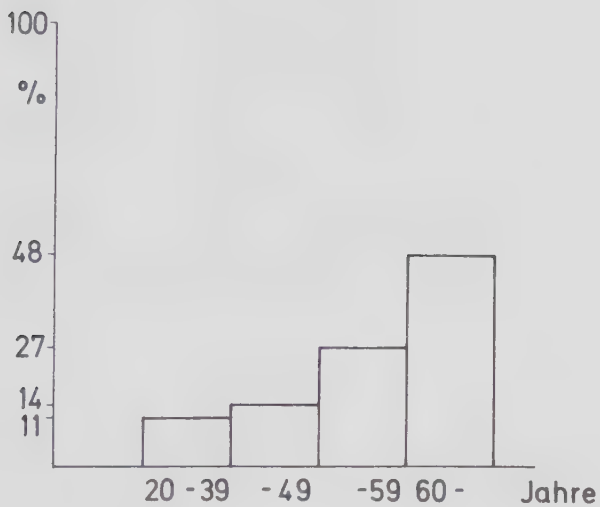


Abb. 7: Prozentualer Anteil der verschiedenen Altersgruppen bei den 82 Männern der PoN.
Abszisse: Alter in Jahren
Ordinate: Anzahl der Männer in Prozent der Absolutzahl (n = 82)

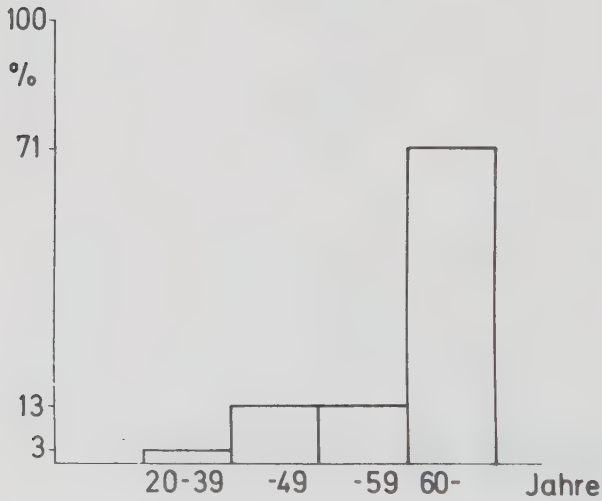


Abb. 8: Prozentualer Anteil der verschiedenen Altersgruppen bei den 38 Männern der PmN.
Abszisse: Alter in Jahren
Ordinate: Anzahl der Männer in Prozent der Absolutzahl ($n = 38$)

c) Diskussion

Der prozentuale Anteil der Männer und Frauen unter 50 Jahren bei den PoN ist nahezu gleich (s. Abb. 5 und Abb. 7). Wären Frauen aufgrund von Hormonwirkungen vor der Menopause für Glykosidnebenwirkungen weniger empfindlich, so müßte in Abb. 6 der Anteil an Frauen unter 50 Jahren erheblich geringer sein als der Anteil an Männern unter 50 Jahren in Abb. 8. Es besteht jedoch eher der umgekehrte Fall. Für eine erhöhte Glykosidtoleranz bei Frauen im geschlechtsreifen Alter besteht daher kein Anhaltspunkt.

Bei Frauen ist die glomeruläre Filtration im Durchschnitt um 10% kleiner als bei Männern (nach Korrektur der Werte auf die Körperoberfläche (BERLINER, 1961). Eine dementsprechend verminderte Glykosidausscheidung müßte bei Frauen im Durchschnitt zu leicht erhöhten Glykosidspiegeln im Blut führen. Untersuchungen hierüber sind nicht bekannt. Bei relativ höheren Serum-Glykosidspiegeln auf Seiten der Frauen könnte die gleiche Intoxikationshäufigkeit wie bei Männern für einen Schutz vor Glykosidnebenwirkungen sprechen, vorausgesetzt, daß ein erhöhter Glykosidspiegel gleichbedeutend ist mit einer erhöhten Glykosidwirkung bzw. -nebenwirkung. Aber auch Faktoren wie die Glykosidverteilung müßten bei einem Geschlechtsvergleich berücksichtigt werden (höherer Fettanteil an der Körpermasse bei der Frau).

4.5 EXTRAKARDIALE ERKRANKUNGEN

4.5.1 Chronische Lungenerkrankung

a) Literatur

Die im Vergleich zum Extrazellulärraum sehr hohe intrazelluläre Kaliumkonzentration wird durch aerobe metabolische Prozesse aufrecht gehalten (CONN, 1956). Anoxie führt zu einem Kaliumverlust der Zelle (LOWN u. LEVINE, 1954, WEISBERG, 1962). BAUM et al. (1959) stellten bei Patienten mit einer chronischen Lungenerkrankung eine Abnahme des Gesamtkörper-Kaliums und eine Zunahme des Natriums fest. Die gleichen Autoren konnten in einem klinischen Versuch (sog. Digitalistoleranztest) eine direkte Abhängigkeit zwischen der verminderten Glykosidempfindlichkeit und dem verringerten arteriellen Sauerstoffdruck nachweisen (BAUM et al., 1959). Glykosidbedingte Rhythmusstörungen sind daher beim Cor pulmonale recht häufig (GOLDBERG et al., 1960). Oft nimmt erst nach Verbesserung der ventilatorischen Lungenfunktion und konsekutiver Normalisierung des Myokardstoffwechsels die Glykosidverträglichkeit zu (HILGER, 1968). Die Lungenbehandlung ist die entscheidende Voraussetzung für die Herztherapie (JAHRMÄRKER, 1964). Als Ursache der verminderten Glykosidempfindlichkeit bei Hypoxie wird auch eine durch die Hypoxie hervorgerufene sympathische Stimu-

lation des Herzens diskutiert, welche eine ektopische Reizbildung begünstigt (WILLIAMS et al., 1968).

Der Anteil der chronisch Lungenkranken im Kollektiv von RODENSKY u. WASSERMAN (1961) betrug 16%. In der Arbeit von SMITH u. HABER (1970) war der Anteil an chronisch Lungenkranken bei PoN und PmN gleich. In der Studie von BELLER et al. (1971) waren 53% der PmN und 25% der PoN akut oder chronisch lungenkrank; Angaben über den alleinigen Anteil der chronisch Lungenkranken fehlen. Der mittlere arterielle Sauerstoffdruck betrug bei den PmN 58 mm Hg, bei den PoN 68 mm Hg.

b) Eigene Untersuchungen

Eine chronische Lungenerkrankung hatten 11 PmN (= 11%) und 15 PoN (= 7,5%). Der Unterschied zwischen beiden Kollektiven ist statistisch nicht signifikant. Als chronische Lungenerkrankung wurden Emphysem und chronisches Asthma bronchiale gewertet.

c) Diskussion

Die nur gering verschiedene Häufigkeit von chronischen Lungenerkrankungen in beiden Kollektiven läßt eine hierdurch gegebene Disposition zu einer verminderten Glykositoleranz nicht erkennen. Da jedoch nur die Häufigkeit

und nicht auch der Schweregrad einer chronischen Lungenerkrankung ausgewertet werden konnte, ist diese Aussage relativ unscharf.

In dieser Hinsicht differenzierte Angaben finden sich in den o.a. Arbeiten ebenfalls nicht - mit Ausnahme der Arbeit von BELLER et al. (1971), wo u.a. auch Blutgaswerte zum Vergleich benutzt werden. Aber hier wird der mittlere arterielle Sauerstoffdruck aller PmN dem der PoN gegenübergestellt, wobei die PmN einen etwas geringeren durchschnittlichen pO_2 aufweisen.

Die o.a. referierten Befunde, insbesondere von BAUM et al. (1959), welche eine herabgesetzte Glykosidverträglichkeit bei Hypoxämie zeigten, sind durch die vorliegenden Untersuchungen nicht in Frage gestellt. Um bessere Aussagen machen zu können, müßten die Lungenkranken u.a. nach Schweregraden aufgegliedert und ihre Untersuchung durch Spirometrie und Blutgasbestimmung erweitert werden.

4.5.2 Nierenerkrankungen

a) Literatur

Durch 2 Vorgänge wird bei Nierenkranken die Glykosidempfindlichkeit beeinflusst: Einmal durch Änderung des Mineralhaushaltes und zweitens durch Änderung des Glomerulumfiltrats und damit vermehrte Kumulation des Glykosids (SARRE, 1968).

Wie oben bereits gezeigt, ist die Toxizität der Glykoside bei Hypokaliämie und Hyperkalzämie erhöht, bei Hyperkaliämie hinsichtlich der Ektopie vermindert, hinsichtlich bradykarder Rhythmusstörungen eventuell gesteigert.

Bei Niereninsuffizienzen ist der Serum-Kaliumspiegel zunächst meist im Normbereich oder leicht erniedrigt (SARRE, 1968). Eine Hypokaliämie kann bei allen polyurischen Nierenerkrankungen auftreten (LOWITZ u. SCHELER, 1968). Normalerweise findet man bei einer Niereninsuffizienz mit Polyurie und Normurie eine Hypokaliämie und Hypokalzämie (SARRE, 1968). Bei akutem Nierenversagen und bei schwerer chronischer Urämie mit renaler Dekompensation kommt es dagegen zur Hyperkaliämie und somit einerseits zu einem Schutz vor ektopischen Rhythmusstörungen, andererseits in schwersten Fällen zu einer hyperkaliämischen Herzlähmung.

Die Digitalisglykoside werden zum überwiegenden Teil durch die Niere ausgeschieden. 70% einer einmaligen, radioaktiv markierten Dosis von Digitoxin sind innerhalb 3 Wochen im Urin nachzuweisen, davon 8% als unverändertes Digitoxin; in Spuren ist Digitoxin noch nach 40 Tagen, metabolische Produkte noch bis zum 76. Tag nachweisbar (OKITA et al., 1953). Zum Teil sind die metabolischen Produkte noch herzwirksam (FRIEDMAN et al., 1950).

Von Digoxin erscheinen nach oraler Gabe innerhalb von 10 Tagen 60% im Urin (DOHERTY et al., 1961), nach i.v. Gabe können 80% innerhalb von 7 Tagen im Urin nachgewiesen werden (DOHERTY u. PERKINS, 1962). 26,8% einer Gesamtdosis werden innerhalb der ersten 24 Stunden über die Niere ausgeschieden, davon 93,9% als unverändertes Digoxin (MARCUS et al., 1964).

Die renale Glykosidausscheidung und damit die Glykosidwirkung im Körper hängt ab von der Größe des Glomerulumfiltrats (SCHELER et al., 1965). Nach TOWBIN et al. (1964) ist bei Hundeversuchen das Clearanceverhältnis von Digoxin zu Kreatinin wie 0,66 zu 1. Bei einer Niereninsuffizienz mit geringem Glomerulumfiltrat werden die Glykoside nicht genügend ausgeschieden (SARRE, 1968). Bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz betrug die Ausscheidungsrate von

Digoxin ungefähr ein Drittel der normalen (DOHERTY et al., 1964). Es besteht eine Korrelation zwischen der Höhe der Harnstoff-N-Konzentration im Blut und dem Umfang der Digoxinausscheidung: Je höher die Harnstoff-N-Konzentration (bzw. der Serum-Kreatininspiegel), umso weniger Digoxin wird ausgeschieden (DOHERTY et al., 1967, DOHERTY et al., 1964). Im Vergleich mit Kontrollfällen scheiden dafür Niereninsuffiziente mehr Digoxin mit dem Stuhl aus (DOHERTY et al., 1967).

Die Halbwertszeit von Strophantin steigt bei Niereninsuffizienz auf das 2 - 4-fache der Norm an (BRASS, 1970).

17% der PmN in der Arbeit von RODENSKY u. WASSERMAN (1961) hatten eine Niereninsuffizienz, die von den Autoren als prädisponierender Faktor gewertet wurde.

Die mittlere Serum-Kreatininkonzentration wurde bei BELLER et al. (1971) bei den PmN signifikant höher gefunden als bei den PoN, die mit Digoxin digitalisiert worden waren; kein signifikanter Unterschied in der mittleren Serum-Kreatininkonzentration wurde bei einer allerdings geringen Zahl von PmN und PoN gefunden, die mit Digitoxin digitalisiert worden waren: Bei 23 PmN nach Digoxin betrug die mittlere Serum-Kreatinin-Konzentration 2,6 mg%, bei 70 PoN nach Digoxin 1,2 mg%. Bei 2 PmN nach Digitoxin war

die mittlere Serum Kreatinin Konzentration 1,3 mg%,
bei 7 PoN nach Digitoxin 1,5 mg%.

Wurde das BUN bestimmt, so ergab sich:

	<u>PmN</u>	<u>n</u>	<u>PoN</u>	<u>n</u>	<u>Autor</u>
Mittlerer BUN-Wert	45 mg%	39	28 mg%	96	BELLER et al. (1971)
Muttlerer BUN-Wert	48 mg%	48	29 mg%	131	SMITH u. HABER (1970)

Ein BUN größer als 50 mg% (= Azotämie) hatten

<u>PmN</u>	<u>PoN</u>	<u>Autor</u>
% (n)	% (n)	
29% (10)	12% (11)	BELLER et al. (1971)
31% (15)	5% (6)	SMITH u. HABER (1970)

EVERED u. CHAPMAN (1971) fanden eine mittlere Harnstoff-
konzentration bei den PmN von 57,4 mg% und bei den PoN
von 44,9 mg%; einen Harnstoffwert von mehr als 40 mg%
hatten 38% (33) der PoN und 72,7% (16) der PmN.

b) Eigene Ergebnisse

18 PmN (= 18%) und 46 PoN (= 23%) hatten, nach allgemeiner klinischer Diagnostik, eine Nierenerkrankung. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

Die mittlere Erhaltungsdosis von Digoxin betrug bei den Nierenkranken der PoN 0,33 mg/d und bei den Nierenkranken der PmN 0,35 mg/d. Verglichen mit dem Durchschnittswert der Gesamtkollektive (0,4 mg/d bei den PoN, 0,46 mg/d bei den PmN, siehe "Glykosiddosierung") war also eine vorsorgliche Dosisreduzierung vorgenommen worden, die beiden Kollektive von digitalisierten Nierenkranken wiesen jedoch untereinander keine Dosierungsunterschiede auf.

Tabelle 4 informiert über die Höhe des Serum-Kreatininspiegels bei 17 PmN mit einer Nierenerkrankung und bei 24 PoN mit einer Nierenerkrankung. Es wurden alle Fälle verwertet, bei denen der Kreatininspiegel bestimmt war. Zwischen beiden Gruppen besteht hinsichtlich der Gesamtverteilung der Kreatininwerte ein signifikanter Unterschied: $p < 0,002$. Sehr stark erhöhte Kreatininwerte sind vermehrt bei den 24 PoN mit einer Nierenerkrankung zu finden; diese hatte zur Kreatininbestimmung Anlaß gegeben.

Tabelle 4

Höhe des Serum Kreatinins bei 17 PmN mit einer Nieren-
erkrankung und bei 24 PoN mit einer Nierenerkrankung:

<u>Serum Kreatinin</u>	<u>PmN</u>	<u>PoN</u>
0,5 - 0,9 mg%	5	5
1,0 - 1,9 mg%	6	5
2,0 - 2,9 mg%	2	1
3,0 - 3,9 mg%	1	0
4,0 - 4,9 mg%	0	2
5,0 - 5,9 mg%	1	0
6,0 - 6,9 mg%	0	3
größer als 7,0 mg%	2	8
Signifikanz: p		0,002

Tabelle 5

Höhe des Serum Kreatininspiegels bei 74 PmN und 100 PoN:

<u>Serum Kreatinin</u>	<u>PmN</u>		<u>PoN</u>
	(n)	%	(n) = %
0,5 - 0,9 mg%	(23)	31%	36
1,0 - 1,9 mg%	(39)	53%	50
2,0 - 2,9 mg%	(5)	6,7%	2
3,0 - 3,9 mg%	(1)	1,3%	3
größer als 3,9 mg%	(6)	8%	9

Tabelle 6

Größe der Serum-Kreatininclearance bei 11 PoN mit einer Nierenerkrankung und bei 11 PmN mit einer Nierenerkrankung

<u>PmN</u>	<u>PoN</u>
141,0 ml/min	146,0 ml/min
132,0 ml/min	116,0 ml/min
109,0 ml/min	113,0 ml/min
103,0 ml/min	91,7 ml/min
84,0 ml/min	62,0 ml/min
72,6 ml/min	27,0 ml/min
59,0 ml/min	24,0 ml/min
51,4 ml/min	14,0 ml/min
36,5 ml/min	12,0 ml/min
33,2 ml/min	6,0 ml/min
9,8 ml/min	5,0 ml/min

Über die Höhe der Kreatininclearance bei 11 PmN mit einer Nierenerkrankung und bei 11 PoN mit einer Nierenerkrankung orientiert Tabelle 6. 6 von 11 Nierenkranken der PoN und 1 von 11 Nierenkranken der PmN hatten eine Kreatininclearance kleiner als 30 ml/min, d.h., kardi-ale Nebenwirkungen waren bei Patienten mit einer deutlich eingeschränkten Kreatininclearance seltener (!). Der Unterschied ist signifikant: $p < 0,001$.

Tabelle 5 gibt eine Übersicht über die Höhe des Serum Kreatininspiegels bei 74 PmN und 100 PoN. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist statistisch nicht signifikant. Wenn allerdings bei den 40 PmN und 51 PoN mit Kreatininspiegeln von 1,0 - 2,0 mg% ein Grenzwert von 1,5 mg% angewandt wird, so befinden sich 31 PmN und 48 PoN zwischen 1,0 - 1,5 mg% einschließlich und 9 PmN und 3 PoN zwischen 1,6 - 2,0 mg einschließlich. Der Unterschied ist signifikant: $p < 0,05$.

c) Diskussion

Sowohl bei PmN als auch bei PoN ist die Häufigkeit von Nierenerkrankungen nahezu gleich. Signifikante Unterschiede bestehen jedoch, wenn das Ausmaß der Funktionsbeeinträchtigung der Niere berücksichtigt wird: extrem hohe Kreatininwerte und sehr schwere Einschränkungen der Krea-

tinclearance sind deutlich häufiger in der Gruppe der PoN. Unter Vorbehalt wegen der geringen Anzahl der Fälle läßt sich dieser Befund so deuten, daß sehr schwere Beeinträchtigungen der Nierenfunktion ektopische Rhythmusstörungen weniger häufiger aufkommen lassen. Eine schwere Einschränkung der Nierenfunktion scheint also trotz vermehrter Kumulation des Glykosids einen Schutz vor ektopischen Rhythmusstörungen zu bieten. Diese Schutzwirkung läßt sich durch die Kaliumretention bei akuter Niereninsuffizienz und bei schwerer chronischer Urämie erklären.

Das vorliegende Ergebnis widerspricht der Literatur, in der ein chronisches Nierenversagen bzw. eine Urämie einheitlich als prädisponierender Faktor gewertet wird. Da dort zur Beurteilung der Nierenfunktion der Blutstickstoffharnstoff gewählt wurde und Angaben über die Kreatininclearance bzw. die Höhe des Serum Kreatins bei Nierenkranken nicht vorhanden sind, ist ein direkter Vergleich der Ergebnisse nicht möglich. Es stellt sich die Frage, ob akute bzw. terminale Niereninsuffizienzen tatsächlich einen Schutz vor ektopischen Rhythmusstörungen bilden oder ob dies auf Grund der geringen Fallzahl vorgetäuscht wird. Es wurde bereits deutlich gemacht, daß die Patienten, von denen eine Kreatininspiegelbestimmung vorliegt, eine Auswahl darstellen.

Zur Klärung müßte ein größeres Kollektiv von digitalisierten Nierenkranken untersucht werden, wobei die Glykosiddosierung und der klinische Befund mitberücksichtigt werden müßte. Der Blutstickstoffharnstoff sollte zu Vergleichszwecken als weiterer Parameter hinzugezogen und eine Aufteilung des Kollektives an Hand der Nierenfunktionsbeeinträchtigung in leichte, mittelschwere und schwere Formen der Niereninsuffizienz vorgenommen werden. Ein Vergleich der Häufigkeit und Art von glykosidbedingten Arrhythmien in den drei- möglichst gleich großen - Gruppen könnte Hinweise darauf geben, ob bei leichten und mittelschweren Formen der Nierenfunktionsstörung die Kumulation des Glykosids die wesentliche Rolle spielt und sich mit den Auswirkungen einer Hypokaliämie summiert und zu vermehrten Glykosidnebenwirkungen führt, ob aber ab einem bestimmten Grad der Funktionsbeeinträchtigung trotz weiterer Kumulation sich ein Schutz vor ektopischen Rhythmusstörungen sich ausbildet.

Die bestehende Regel, daß die Glykosiddosis bei eingeschränkter Nierenfunktion herabgesetzt werden soll, bleibt unabhängig von diesen Überlegungen gültig.

4.5.3 Lebererkrankungen

a) Literatur

Die Glykosidempfindlichkeit wird bei Lebererkrankungen ebenfalls durch 2 Vorgänge beeinflusst: erstens über eine Änderung des Mineralhaushaltes, und zweitens über einen verminderten Abbau der Glykoside.

Für Digitoxin erfolgt der Hauptabbau in der Leber (OKITA, 1955, REPKE, 1958). Über die Galle scheidet die Leber Abbauprodukte und unverändertes Glykosid in den Darm aus. Dort wird dann ein Großteil der Abbauprodukte und ein kleiner Teil unverändertes Glykosid wieder resorbiert (enterohepatischer Kreislauf) und gelangt wieder in den großen Kreislauf, von wo aus kleine Mengen der Abbauprodukte und noch kleinere Mengen unverändertes Digitoxin kontinuierlich durch die Nieren entfernt werden (OKITA, 1955). Durch die Nieren werden 70% des Digitoxins ausgeschieden, davon jedoch nur 8% in unveränderter Form (OKITA, 1953). Die Abbauprodukte sind aber z.T. auch herzwirksam.

Dagegen werden von Digoxin 80% durch die Nieren ausgeschieden, aber zu 90% als unverändertes Digoxin (DOHERTY u. PERKINS, 1962, MARCUS et al., 1964). Andererseits konnten ABEL et al. (1965) in Hunderversuchen bei Umgehung der Leber einen erhöhten Blutspiegel und einen verzögerten Abbau von Digoxin nachweisen.

Bei Patienten mit einer Leberzirrhose bringen mangelhafte Ernährung, Erbrechen und Diarrhoen die Tendenz zu einer Kaliumverarmung mit sich (TUMEN u. COHN, 1965, POPPER u. SCHAFFNER, 1960). Eine verminderte Inaktivierung oder ein ungenügender Abbau von Aldosteron durch die insuffiziente Leber führt zu einer vermehrten Wasser- und Natriumretention durch die Niere und zu weiterem Kaliumverlust (INGELFINGER, 1967 u.a.).

Experimentell konnte man nachweisen, daß bei Erreichung der toxischen Glykosiddosis die Leber in großem Umfang Kalium abgab und Natrium aufnahm (LOWN et al., 1958). Die Autoren vermuteten, daß die Leber die Digitalistoleranz sowohl über eine Veränderung des Elektrolythaushaltes als auch durch Abbau oder Fixierung des Glykosids beeinflusst.

In den klinischen Studien über Glykosidnebenwirkungen finden sich keine Angaben über Häufigkeit und Schwere von Lebererkrankungen, lediglich BELLER et al. (1971) fanden bei den PmN eine verglichen mit den PoN signifikante Erhöhung der SGOT und des Gesamtbilirubins und eine signifikante Erniedrigung des Serum-Albumins.

b) Eigene Untersuchungen

13 PmN (= 13%) und 14 PoN (= 7%) hatten eine Lebererkrankung. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (p ist größer als 0,10).

Die Diagnosen der Lebererkrankungen waren:

(Alle Zahlen sind Absolutzahlen)

Tabelle 7

	<u>PmN</u>	<u>PoN</u>
Zirrhose	6	6
Chron. Hepatitis	3	4
Akute Hepatitis	2	3
Fettleber	1	0
Leberparenchymschaden	1	1

Das angewandte Glykosid war bei den Leberkranken bei allen 13 PmN und bei 12 von PoN Digoxin. Der Kaliumspiegel lag bei allen leberkranken PmN im Normbereich.

Unter den 6 Zirrhosen bei den PmN war eine Stauungszirrhose.

8 PmN mit einer Lebererkrankung und 9 PoN mit Lebererkrankungen, über die genauere Unterlagen vorlagen, wurden miteinander verglichen.

Diagnosen der Lebererkrankung bei den 8 PmN und den
9 PoN:

Tabelle 8

	<u>PmN</u>	<u>PoN</u>
Zirrhose	3	3
davon histologisch gesichert	1	3
Chronische Hepatitis	1	3
davon histologisch gesichert	0	2
Akute Hepatitis	3	3
davon histologisch gesichert	1	2
Fettleber	1	0
davon histologisch gesichert	1	

Tabelle 9 informiert über die Eiweiß-, Enzym- und Bili-
rubinwerte der 8 PmN und 9 PoN mit einer Lebererkrankung.
Es ergibt sich kein Unterschied zwischen den Werten bei
beiden Gruppen.

Tabelle 9

Laborwerte von 8 leberkranken PmN und 9 leberkranken PoN:

	<u>PmN</u>	<u>PoN</u>
Albumin	50,2 SD = $\pm$ 6,2	48,3 SD = $\pm$ 9,7
Alpha-1-Globulin	3,9 SD = $\pm$ 1,6	4,0 SD = $\pm$ 1,8
Alpha-2-Globulin	7,2 SD = $\pm$ 1,7	9,4 SD = $\pm$ 3,3
Beta-Globulin	12,7 SD = $\pm$ 1,8	11,3 SD = $\pm$ 2,8
Gamma-Globulin	20,7 SD = $\pm$ 10,0	25,5 SD = $\pm$ 4,5
Gesamt-Eiweiß	7,0 g% SD = $\pm$ 1,26	6,1 g% SD = $\pm$ 2,9
SGOT	22 mU SD = $\pm$ 39	22 mU SD = $\pm$ 9
SGPT	17 mU SD = $\pm$ 19	20 mU SD = $\pm$ 14,3
Bilirubin gesamt	1,47 mg% SD = $\pm$ 1,8	0,9 mg% SD = $\pm$ 1,2

c) Diskussion

Obwohl statistisch nicht signifikant, scheint die nahezu doppelt so hohe Zahl von Lebererkrankungen auf der Seite der PmN für eine Disposition zu sprechen.

Trotz wiederholter Vermutungen über einen Zusammenhang zwischen gestörter Leberfunktion und verminderter Glykositoleranz in verschiedenen Übersichten (CHUNG, E.K., 1969, FISCH, 1971, HUMPHREYS, 1967, MC INTOSH u. MORRIS, 1965) fehlen klinische Untersuchungen zu dieser Frage. In der Arbeit von BELLER et al. (1971) war bei den PmN eine Erhöhung der SGOT und des Bilirubins und eine Verminderung des Albumins festzustellen, verglichen mit den PoN. Da Angaben über Lebererkrankungen fehlen, können diese Blutwertveränderungen auch Folge einer Herzinsuffizienz mit Stauung sein und somit Ausdruck einer schwereren Herzinsuffizienz auf der Seite der PmN.

In der Untersuchung von SCHÖLMERICH et al. (1964) war eine Leberzirrhose, an zweiter Stelle hinter diuretischer Therapie, einer der Hauptgründe einer Hypokaliämie. Daß der Serum-Kaliumspiegel bei unseren PmN mit einer Lebererkrankung im Normbereich war, schließt ein Kaliumdefizit und die Möglichkeit einer vermehrten Aldosteronwirkung nicht aus, da die Aussagekraft des Serum-Kaliumspiegels zur Erkennung eines Kaliumdefizits sehr begrenzt

ist (siehe den Abschnitt "Serum-Kaliumspiegel"). In jüngster Zeit wird dem Kaliumstoffwechsel bei der Leberzirrhose besondere Bedeutung geschenkt und Kaliumverlusten nach Möglichkeit vorgebeugt, so daß Störungen des Mineralhaushaltes bei den Leberkranken zurücktreten dürften.

Bei allen PmN mit einer Lebererkrankung war Digoxin das verwendete Glykosid. Ob dessen Abbau im Körper gegenüber der renalen Ausscheidung zu vernachlässigen ist oder ob ein verminderter Abbau zu einer Kumulation von Digoxin im Organismus führt, läßt sich aus der Literatur nicht exakt beantworten. Durch Bestimmung des Plasma-Digoxinspiegels bei Leberkranken ließe sich diese Frage lösen.

Ob eine Verminderung des Serum-Albumins über eine verminderte Bindung von Digoxin an Eiweiß zu einer verstärkten Glykosidwirkung führt, ist fraglich, zumal die Serum-eiweißbindung des Digoxins gering ist (mittlerer Blutspiegel nach BELLER et al. (1971) für Digoxin: 1,0 ng/ml, für Digitoxin: 34 ng/ml). Die Serum-Eiweißwerte von PmN und PoN mit einer Lebererkrankung ergeben keine Unterschiede.

Inwieweit von einer Lebererkrankung als eine Disposition zu einer verminderten Glykosidtoleranz gesprochen werden kann, bleibt offen. Die unterschiedliche Häufigkeit von

Lebererkrankungen bei PmN und PoN ist nicht statistisch signifikant, Beziehungen zwischen Kaliumhaushalt, Glykosidpräparat sowie veränderten Serum-Eiweißwerten und verminderter Glykosidtoleranz lassen sich nicht herstellen. Eine zukünftige Studie sollte an einem größeren Kollektiv von digitalisierten Leberkranken die Frage einer verminderten Glykosidtoleranz prüfen, indem 2 Gruppen von Leberkranken mit und ohne glykosidbedingte Rhythmusstörungen gebildet und beide Gruppen miteinander verglichen werden. Ein bei Leberkranken deutlich über der Norm liegender Prozentsatz von glykosidbedingten Rhythmusstörungen würde für eine Disposition sprechen, bei einem Vergleich beider Gruppen eventuell sich unterscheidende Faktoren könnten auf den Mechanismus hinweisen, der diese verminderte Glykosidtoleranz bedingt. Der Einfluß des Mineralhaushaltes müßte daher ausgeschaltet bzw. entsprechend berücksichtigt werden.

4.5.4 Diabetes mellitus

a) Literatur

Systematische Beobachtungen zur Glykosidverträglichkeit bei Diabetes mellitus liegen in der Literatur nicht vor. Eventuelle Kaliumverluste dürften jedoch von Bedeutung sein. In der Arbeit von SCHÜLMERICH et al. (1964) folg-

ten als Ursachen einer Hypokaliämie (allgemein, nicht nur bei Glykosidnebenwirkungen) hinter der diuretischen Therapie (50% der Hypokaliämiefälle) zu je 12% Lebererkrankungen und Diabetes mellitus. Die Gründe für den Kaliumverlust bei Diabetes mellitus sind vielfältig:

1. Die Zuckerausscheidung über die Niere verlangt zusätzliches Wasser, führt zur Polyurie und gegebenenfalls Dehydrierung (RICKETTS u. KRAHL, 1967); eine Dehydrierung hat einen Verlust an intrazellulärem Kalium zur Folge, das mit dem Urin ausgeschieden wird (WEISBERG, 1962).
2. Beim Diabetes mellitus kommt es zu einem Abbau von Depotfett und Muskelprotein (RICKETTS u. KRAHL, 1967); Eiweißabbau führt zu einem Kaliumverlust, denn ca. 2,9 mval Kalium verliert der Körper pro Gramm verlorengegangenem Stickstoff (WEISBERG, 1962).
3. Der vermehrte Abbau von Eiweiß und Fett führt bei Insulinmangel zur Keto- und damit zur Azidose; diese wiederum zur Transmineralisation: Kalium verläßt die Zelle und wird über die Niere ausgeschieden (HERBINGER, 1968). Eine umgekehrte Transmineralisation findet unter der Insulintherapie statt: Unter Insulin geht Kalium aus dem Extrazellulär- raum in den Intrazellulär- raum zusammen mit Glukose und Aminosäuren zur Bildung von Glykogen und Protein (HERBINGER, 1968, RICKETTS u. KRAHL, 1967, MC INTOSH u. MORRIS, 1965).

b) Eigene Untersuchungen

13% der PmN hatten einen Diabetes mellitus, verglichen mit 8,5% (n = 17) der PoN. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

Das Durchschnittsalter der Diabetiker mit glykosidbedingten Nebenwirkungen war 66 Jahre, das der PoN mit einem Diabetes mellitus 54 Jahre.

c) Diskussion

Angaben aus der Literatur über das Zahlenverhältnis von Diabetikern bei PmN und PoN sind nicht bekannt. Das Zahlenenergebnis dieser Studie läßt eine Disposition zur Glykosidintoleranz durch Diabetes mellitus vermuten. Die vier o.a. Mechanismen, die beim Diabetiker zu einer Störung des Kaliumstoffwechsels führen können, können dabei eine Rolle spielen.

Auf der anderen Seite waren die Diabetiker mit Glykosidnebenwirkungen in einem weit fortgeschrittenen Alter als die PoN mit Diabetes mellitus, so daß die Möglichkeit besteht, daß sich hier 2 disponierende Faktoren summieren.

Zur Klarstellung dieser Frage müßte an einem größeren Kollektiv von Diabetikern unter 55 Jahren die Frage der Glykosidtoleranz untersucht werden. Hierbei sollte u.a. auch der Cholesterinspiegel berücksichtigt werden. RODENSKY et al. (1962) konnten bei einer experimentellen Hypercholesterinämie eine erhöhte Glykosidtoleranz bei Versuchstieren feststellen.

4.5.5 Myokardinfarkt

Der frische Herzinfarkt geht oft mit Rhythmusstörungen einher (FRIEDBERG, 1956). Diese Neigung zu Rhythmusstörungen kann durch Glykoside noch zusätzlich verstärkt werden (HILGER, 1968, CHUNG, E.K., 1969 u.a.). Autopsisch lassen sich beim Herzinfarkt innerhalb der Myokardzelle vermehrt Natrium und Chlorid und vermindert Kalium nachweisen (ISERI et al., 1952).

Experimentelle Untersuchungen der letzten Jahre ergaben eine Senkung der toxischen Schwelle 24 Stunden nach Koronarunterbindung, die dann im Laufe der Zeit wieder ansteigt (MORRIS et al., 1969, KUMAR et al., 1970). Während der Zeit der gesenkten Toleranzschwelle wird auch die Herzleistung durch Glykoside nicht wesentlich verbessert; erst eine Woche nach dem Infarkt, wenn die Toleranzschwelle auch wieder normal ist, verbessert Digitalis auch die Herzleistung (KUMAR et al., 1970). Als Ursache der Toleranzsenkung bei akutem Koronarverschluß kommt die hypoxisch bedingte Ektopieneigung und der Katecholaminanstieg in Frage, beides kann sich mit der ektopiefördernden Wirkung der Glykoside summieren.

b) Eigene Ergebnisse

Bei den PmN fanden sich 2 Patienten (= 2%) mit einem frischen Herzinfarkt, bei den PoN keiner. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant. (Die Krankengeschichten von Patienten mit Herzinfarkt standen wegen einer anderen Studie für die vorliegende Auswertung nur in geringer Anzahl zur Verfügung.)

c) Diskussion

Auf Grund der kleinen Zahl erlaubt das Ergebnis keine Aussage. In der I. Medizinischen Universitätsklinik München werden Glykoside bei Herzinfarkt nur dann gegeben, wenn erhebliche Zeichen von Herzinsuffizienz vorliegen. Ein erhöhter diastolischer Pulmonararteriendruck war in Untersuchungen auf der Intensivstation der I. Medizinischen Klinik München (GALLITZ et al., 1971) in den ersten Tagen in 4/5 der Fälle vorhanden, normalisierte sich jedoch innerhalb der ersten Woche in der Mehrzahl der Fälle, auch ohne Glykosidtherapie.

4.5.6 Hyperthyreose

a) Literatur

Bei experimenteller Hyperthyreose (beim Hund) wurde durch Quabain nur eine geringere Verlängerung der Refraktärzeit des AV-Knotens erzeugt im Vergleich zur Quabain-Wirkung bei Normaltieren (MORROW et al., 1963). Im allgemeinen wird bei Hyperthyreose die Herzfrequenz primär von der Stoffwechselstörung bestimmt und ist somit kein brauchbarer Parameter für die Beurteilung der Glykosidwirkung. Wird nun die Glykosiddosis nach der Herzfrequenz ausgerichtet, ergeben sich leicht Glykosidüberdosierungen (HILGER, 1968).

Untersuchungen mit radioaktiv markierten Digoxin ergaben bei Hyperthyreoten einen niedrigeren und bei Hypothyreoten einen höheren Digoxinspiegel als bei Euthyreoten. Ausscheidungsrate und Halbwertszeit wiesen keinen Unterschied auf. Diskutiert wird eine verschiedene Verteilung von Digoxin innerhalb des Körpers (DOHERTY u. PERKINS, 1966).

b) Eigene Ergebnisse

Eine thyreotoxische Herzinsuffizienz hatten 3 PmN (= 3%) und 3 PoN (= 1,5%). Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

c) Diskussion

Die geringe Absolutzahl läßt eine Aussage nicht zu. Aufgrund klinischer Erfahrung wird in der Regel bei Hyperthyreose ein erhöhter Glykosidbedarf angenommen. Als Gründe dafür werden diskutiert: eine erhöhte Glykosidelimination oder ein nicht näher definierter erhöhter Glykosidbedarf bei gleichbleibender Toleranz oder eine erhöhte Abklingquote, die eine höhere Dosierung erforderlich macht. Nach den Untersuchungen von DOHERTY u. PERKINS (1966), wonach bei Störungen der Schilddrüsenfunktion eine andere Verteilung von Digoxin im Körper wahrscheinlich ist, muß die Frage als offen angesehen werden. Unabhängig davon besteht die Warnung von HILGER (1968) zu Recht, daß es bei einer Dosierung nach der Frequenz leicht zu Überdosierungen kommen kann.

4.6 ÄTIOLOGIE DER HERZINSUFFIZIENZ

a) Literatur

Tabelle 10 gibt die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Ursachen der Herzinsuffizienz in den Arbeiten ohne eine Kontrollgruppe wieder. Am häufigsten ist die koronarsklerotische Herzinsuffizienz vertreten, es folgt dann die valvuläre Herzinsuffizienz. In den Arbeiten von CHUNG, K.Y. (1965) und DELMAN u. STEIN (1964) ist die Absolutzahl zu klein, um Prozentangaben zuzulassen: bei 17 Patienten von CHUNG, K.Y. (1965) hatten 16 eine koronarsklerotische Herzinsuffizienz, von 16 bei DELMAN u. STEIN (1964) waren es 6 Patienten.

Tabelle 11 gibt die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Ursachen der Herzinsuffizienzen in den Arbeiten mit einer Kontrollgruppe wieder. PmN haben in einem höheren Prozentsatz eine koronarsklerotische Herzinsuffizienz als PoN; dagegen war eine hypertonische Herzinsuffizienz je nach Autor bei den PoN häufiger (BELLER et al., 1971), in beiden Gruppen gleich häufig (SMITH u. HABER, 1970) oder vermehrt bei den PmN (SHRAGER, 1957). Eine valvuläre Herzinsuffizienz haben bei SMITH u. HABER (1970) vermehrt die PoN, während bei BELLER et al. (1971) der Anteil in beiden Gruppen gleich groß ist.

Tabelle 10

Häufigkeit der verschiedenen Ursachen der Herzinsuffizienz in den Arbeiten ohne eine Kontrollgruppe von PoN (Herzinsuffizienz = HI, Absolutzahlen in Klammern):

	Koronar- sklerot. HI	Hyperton. HI	Sklerot.u. Hyperton. HI	Cor pulm.
1)	61% (54)	4,5% (4)	8% (7)	9% (8)
2)	75% (18)		8% (2)	
3a)	16% (8)	10% (5)	36% (18)	
3b)	42% (69)	4% (6)	18% (29)	
4)		20% (4)		15%

	Valvuläre HI	Thyreotox. HI
1)	14% (12)	1% (1)
2)	4% (1)	
3a)	18% (9)	
3b)	17% (28)	
4)	35% (7)	

1) = RODENSKY u. WASSERMAN (1961)

2) = SOFFER (1961)

3) = DUBNOW u. BURCHELL (1965)

3a) = Aus der Zeit 1940-44

3b) = Aus der Zeit 1958-60

4) = KAUFMANN u. KAUSER (1971)

Tabelle 11

Häufigkeit der verschiedenen Ursachen einer Herzinsuffizienz in den Arbeiten mit einer Kontrollgruppe von PoN

Art der HI	PmN	PoN	Autor
Kor.Skl.HI	74% (25)	64% (61)	BELLER et al. (1971)
	74% (35)	68% (90)	SMITH u. HABER (1970)
	60% (32)	68% (27)	SHRAGER (1957)
Hypert.HI	9% (3)	15% (14)	BELLER et al. (1971)
	2% (1)	2% (2)	SMITH u. HABER (1970)
	50% (20)	25% (10)	SHRAGER (1957)
Valvul.HI	9% (3)	8% (8)	BELLER et al. (1971)
	22% (10)	27% (35)	SMITH u. HABER (1970)
Cor pulm.	2% (1)	3% (4)	SMITH u. HABER (1970)

Tabelle 12

Tabelle 12a

Häufigkeit von koronarsklerotischer, valvulärer HI und Cor pulmonale bei 6 PmN mit einem Digoxinspiegel von 2,0 ng/ml und weniger und 10 PoN mit einem Digoxinspiegel von 2,0 ng/ml und mehr aus dem Kollektiv von SMITH u. HABER (1970):

Art der Herz- insuffizienz:	PmN n=6	PoN n=10
Kor.Skl.HI	6	4
Valvul.HI	0	3
Cor pulm.	0	1

Tabelle 12b

Häufigkeit von koronarsklerotischer und valvulärer Herzinsuffizienz bei 18 PoN mit einem Digoxinspiegel von 2,0 ng/ml und mehr mit 22 PmN aus dem Kollektiv von EVERED u. CHAPMAN (1971):

Art der Herz- insuffizienz:	PmN % (n)	PoN % (n)
Kor.Skl.HI	59% (13)	39% (7)
Valvul.HI	9% (2)	39% (7)

EVERED u. CHAPMAN (1971) und SMITH u. HABER (1970) verglichen PoN mit einem Digoxinspiegel von 2,0 ng/ml und mehr mit PmN mit einem Digoxinspiegel von 2,0 ng/ml und weniger (SMITH u. HABER, 1970) oder mit den PmN insgesamt (EVERED u. CHAPMAN, 1971). Somit waren alle kumulativen Einflüsse auf Seiten der PmN ausgeschaltet. Tabelle 12 zeigt die Häufigkeit von koronarsklerotischer und valvulärer Herzinsuffizienz und von Cor pulmonale in diesen Kollektiven. Bei PmN mit einem Digoxinspiegel von 2,0 ng/ml und weniger überwiegt deutlich die koronarsklerotische Herzinsuffizienz, während bei den PoN die valvuläre Herzinsuffizienz stärker vertreten ist.

b) Eigene Untersuchungen

Die Häufigkeit der verschiedenen Ursachen der Herzinsuffizienz bei PmN und PoN war:

Tabelle 13

	PmN n = %	PoN % (n)	Signifikanz
Koronarskler. HI	18	13,5 (27)	N.S.
Hyperton. HI	23	21 (42)	N.S.
Sklerot. u. hypert. HI	5	2,5 (5)	N.S.
Valvuläre HI	23	12 (24)	p 0,02
Cor pulmonale	3	1 (2)	N.S.
Thyreotox. HI	3	1,5 (3)	N.S.
Rheumat. u. sklerot. HI	2	1 (2)	N.S.
Syphilit. HI	1	0	N.S.
"Myogene HI"	22	43 (86)	p 0,001

c) Diskussion

Der hohe Anteil an "myogener Herzinsuffizienz" in beiden Gruppen fällt auf. Bei den PoN wird sie in nahezu der Hälfte aller Fälle als Ursache der Herzinsuffizienz angegeben. "Myogene Herzinsuffizienz" ist ein klinisch unsauberer Begriff und nimmt alle Formen der Herzinsuffizienz auf, für die keine spezielle Ursache erkennbar ist, ohne eine weitere Differenzierung anzustreben. Bei genauer Kenntnis des Kranken wäre es möglich gewesen, die "myogene Herzinsuffizienz" einer der o.a. Gruppen zuzuordnen und somit ein schärferes Bild der prozentualen Verteilung zu bekommen. Dies ist in einer retrospektiven Studie schlecht möglich, woraus sich von vorneherein eine große Ungenauigkeit der Auswertung ergibt.

Wahrscheinlich wird u.a. auch dadurch der - verglichen mit den anglo-amerikanischen Arbeiten - geringe Anteil der koronarsklerotischen Herzinsuffizienz an der Gesamtverteilung erklärbar: hier zwischen 15-20% aller Herzinsuffizienzen, dort zwischen 60-80%. Trotzdem besteht auch in der ausgewerteten Serie eine, wenngleich nicht statistisch signifikante Häufung von koronarsklerotischen Herzinsuffizienzen auf der Seite der PmN. Eine größere Patientenzahl müßte zeigen, ob dem ein signifikanter Unterschied zugrunde liegt. Die vorliegende Beobachtung er-

laubt keine Aussage, ob der koronarsklerotischen Herzinsuffizienz eine Disposition zu einer verminderten Glykosidtoleranz zukommt, wie in der Literatur (BELLER et al., 1971, EVERED u. CHAPMAN, 1971) diskutiert wird. Eine prospektive Studie mit einer exakten ätiologischen Einordnung der herzinsuffizienten Patienten und einer größeren Patientenzahl könnte eine klarere Aussage bringen.

Eine valvuläre Herzinsuffizienz ist bei den hier analysierten PmN doppelt so häufig wie bei den PoN. Dies spricht für eine verminderte Glykosidtoleranz bei dieser Art der Herzerkrankung. Hierfür sind mehrere Erklärungen zu nennen: Wie im Kapitel "Lebensalter" gezeigt wurde, ist neben dem Alter des Patienten auch die Dauer der Herzerkrankung ein Faktor, der zu einer verminderten Glykosidtoleranz disponiert. Valvuläre Herzerkrankungen mit ihrem relativ frühzeitigen Beginn haben dementsprechend bereits eine lange Krankheitsdauer. Stationär behandelte Vitien befinden sich meist im Zustand der Dekompensation. 2 Faktoren addieren sich hier: ein langdauerndes Herzleiden und eine schwere Herzinsuffizienz, beides Faktoren, die für sich alleine schon eine verminderte Glykosidtoleranz bedingen können. Ein mögliches Weiterschwenken der Entzündung könnte ein dritter Faktor sein, der zu einer verminderten Glykosidtoleranz beisteuert.

Ein bei den PmN häufigeres Vorkommen der valvulären Herzinsuffizienz ist aus der Literatur nicht ersichtlich. Die Zahlenangaben bei SMITH u. HABER (1970) und EVERED u. CHAPMAN (1971) zeigen vielmehr das Gegenteil, nämlich ein deutliches Überwiegen von valvulären Herzerkrankung bei den PoN. EVERED u. CHAPMAN (1971) deuten sogar mit Vorbehalt auf Grund ihrer geringen Patientenzahl an, hier läge vielleicht ein wichtiger Punkt für weitere Untersuchungen.

Der Widerspruch zwischen dem Ergebnis dieser Studie und der Literatur kann durch ein unterschiedliches Patientengut bedingt sein: in der kardiologischen Abteilung einer Universitätsklinik mit präoperativen Fällen werden schwere Herzinsuffizienzen weit mehr zu finden sein als im Patientengut eines allgemeinen Krankenhauses (Massachusetts General Hospital bei SMITH u. HABER (1970), The General Infirmary in Leeds bei EVERED u. CHAPMAN (1971). In diesem Fall wäre die verminderte Glykosidtoleranz bei valvulären Herzerkrankungen keine Frage der Art der Herzerkrankung, sondern eine Frage der Schwere der Herzerkrankung.

4.7 SCHWERE DER HERZINSUFFIZIENZ

a) Literatur

Das insuffiziente Herz verarmt an Kalium, während der Natriumgehalt zunimmt (CLARKE u. MOSHER, 1952, ISERI et al., 1952, u.a.). Das Ausmaß der Elektrolytverschiebung geht mit der Schwere der Herzinsuffizienz parallel (LOWN u. LEVINE, 1954). Die Gründe hierfür sind vielfältig: Über eine Minderdurchblutung der Nieren kommt es beim Herzinsuffizienten zu einer vermehrten Aldosteronausschüttung und damit zu einer Natriumretention (BRACHFELD u. LA DUE, 1967). Während der Körper vermehrt Wasser und Natrium zurückhält, kommt es zu einem Kaliumverlust (LOWN u. LEVINE, 1954, BRACHFELD u. LA DUE, 1967). Anoxie und Azidose sind weitere Faktoren, die zu einer Verminderung des myokardialen Kaliumgehaltes führen (LOWN u. LEVINE, 1954).

Neben den Kaliumverlusten sind es beim Fortschreiten einer Herzinsuffizienz insbesondere zunehmende Veränderungen am Herzmuskel selbst, die sich im Sinne einer Veränderung der Glykosidtoleranz auswirken (JAHRMÄRKER, 1964). Das morphologische Substrat dieser Veränderungen des Herzmuskels ist die von LINZBACH beschriebene Gefügedilatation (LINZBACH u. LINZBACH, 1951). Hierdurch wird eine mögliche Verbesserung der rein mechanischen

Faktoren der Herzkontraktion unmöglich gemacht (SCHWIEGK u. JAHRMÄRKER, 1960). Bei diesen weit fortgeschrittenen Herzinsuffizienzen können schließlich toxische und therapeutische Glykosiddosen identisch sein (CHUNG, K.Y., 1965, SOFFER, 1965, SCHWIEGK u. JAHRMÄRKER, 1960).

b) Kriterien zur Beurteilung der Schwere einer Herzinsuffizienz

Die NEW YORK HEART ASSOCIATION (1964) teilte Herzinsuffizienzen nach der Einschränkung der Leistungsbreite in 4 Klassen ein. Diese Einteilung erlaubt eine graduelle Einstufung der Schwere von Herzleiden.

Eine weitere Charakterisierung der Schwere ist aufgrund einfacher klinischer Befunde möglich:

Herzgröße

Die Zunahme der Restblutmenge führt über eine Steigerung des diastolischen Füllungsdruckes zu einer Volumenvergrößerung des insuffizienten Ventrikels (REINDELL, MUSSHOFF, KLEPZIG, 1960). Entscheidend hierbei ist, ob eine Druck- oder Volumenbelastung vorliegt: bei Drucküberlastung kommt es erst bei Eintreten einer Kontraktionsinsuffizienz zur Dilatation. Da das Herz vor der Insuffizienz nicht selten klein ist, kann bei normaler Herzgröße schon eine Stauungsinsuffizienz vorliegen (REINDELL, 1968). Das volumenüberlastete Herz ist dagegen bereits im Zustand voller Suffizienz vergrößert. Kontraktionsinsuffizienz und Größenzunahme des Herzens brauchen also in keiner Weise parallel zu gehen (REINDELL, 1968). Unter Berücksichtigung dieser Einschränkungen gibt die

Herzgröße, beurteilt nach der ap-Thoraxaufnahme, aber doch einen Hinweis auf die Schwere des Zustandes.

Stauungszeichen auf der Lungenstandardaufnahme

Bei einer Linksinsuffizienz kommt es über eine Erhöhung des enddiastolischen Druckes in Ventrikel und Vorhof zu einer Erhöhung des Drucks und des Volumens im Lungengefäßsystem und somit zum röntgenologischen Bild der Lungenstauung (SCHWIEGK u. RIECKER, 1960).

Zyanose

Eine Zyanose tritt auf, wenn das Blut der Hautkapillaren mehr als 5 g% reduziertes Hämoglobin enthält (LUNDS-GAARD u. VAN SLYKE, 1923). Beim Herzinsuffizienten bewirkt der erhöhte Venendruck eine vermehrte Füllung und verlängerte Passagezeit der Hautkapillaren mit konsekutiver zyanotischer Verfärbung der Haut (BRACHFELD u. LA DUE, 1967). Ggf. ist ein zweiter Faktor für das Zustandekommen einer Zyanose bei Herzkranken eine Untersättigung des arteriellen Blutes mit Sauerstoff als Folge einer Stauungslunge oder einer weiteren Beeinträchtigung der Lunge (SCHWIEGK u. RIECKER, 1960).

Ergebnisse aus der Literatur

Herzvergrößerung

22 Patienten (= 92%) in dem Untersuchungsgut von SOFFER (1961) hatten ein über die Norm vergrößertes Herz. In der Arbeit von CHUNG, K.Y. (1965) hatten alle 17 Patienten ein über die Norm vergrößertes Herz.

Einteilung der N.Y. HEART ASSOCIATION

Wurde die Einteilung der N.Y.Heart Association benutzt, so ergab sich an Häufigkeit von Patienten mit den Schweregraden III-IV:

Tabelle 14

Schweregrad	PmN		PoN		Autor
	%	(n)	%	(n)	
III - IV	74%	(25)	54%	(52)	BELLER et al., (1971) p < 0,05
	85%	(34)	78%	(31)	SHRAGER (1957) (keine statistische Prüfung)

c) Eigene Untersuchungen

Herzgröße auf der Lungenstandardaufnahme:

Tabelle 15

	PmN	PoN	(n = 196)	
	(n=%)	%	(n)	
Herzgröße im Normbereich:	45	85	(167)	
Über die Norm verbreiter- tes Herz und Dilatatio cordis	55	15	(29)	Signifikanz: p < 0,001

Stauungszeichen auf der Lungenstandardaufnahme

Von 190 PoN hatten 49 (= 26%) Stauungszeichen auf der Lungenstandardaufnahme. Von 100 PmN waren es 60. Der Un-

terschied zwischen beiden Gruppen ist statistisch signifikant: $p < 0,001$.

Zyanose

Bei 37 von 188 PoN (= 20%) war eine Zyanose festgestellt worden. Bei den PmN waren es 37 von 100 Patienten. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist statistisch signifikant: $p < 0,001$.

c) Diskussion

Nimmt man die Trias: ein über die Norm vergrößertes Herz, Stauungszeichen auf der Lungenstandardaufnahme und das Vorhandensein einer Zyanose als Parameter zur Schweregradsbeurteilung einer Herzinsuffizienz, so ließ sich zeigen, daß bei einer schweren Herzinsuffizienz Nebenwirkungen doppelt so oft vorhanden sind als bei den Patienten ohne solche Schwerezeichen. Eine solche Aussage läßt sich allerdings nur unter Vorbehalten machen:

Wie aus der Literaturübersicht deutlich wurde, ist ein vergrößertes Herz zwar häufig, aber nicht generell identisch mit einem insuffizienten Herzen, und umgekehrt muß ein normal großes Herz nicht suffizient sein (REINDELL, 1968).

Das Vorhandensein von offensichtlichen Stauungszeichen auf der Lungenstandardaufnahme gibt keine genügende Auskunft über das Vorhandensein konsekutiver Lungenveränderungen und über die funktionelle Lungeneinschränkung. Ohne diese Ergänzungen bleibt die undifferenzierte Aussage "Stauungszeichen" ein grober Gradmesser zur Beurteilung der Schwere einer Herzinsuffizienz.

Bei einer Zyanose wäre die Unterteilung in eine periphere und eine zentrale erwünscht. Während eine periphere Zyanose insbesondere auf eine Rechtsinsuffizienz hinweist (FRIEDBERG, 1956), bedeute eine zentrale Zyanose eine arterielle Hypoxämie als Folge einer Lungenveränderung im Sinne einer Partial- oder Globalinsuffizienz, sofern kein Shunt vorliegt. Eine Linksinsuffizienz geht in der Regel zunächst ohne eine arterielle Hypoxämie einher (FRIEDBERG, 1956). Bei der Linksinsuffizienz ist die Bedeutung einer Zyanose, sei sie durch Lungenveränderungen oder durch sekundäre Rechtsinsuffizienz bedingt, offenbar schwerer zu bewerten als bei einer primären Rechtsinsuffizienz.

Unter diesen Vorbehalten lassen sich die Ergebnisse dahingehend deuten, daß schwere und weit fortgeschrittene Herzinsuffizienzen die Glykosidverträglichkeit in einem hohen Maße vermindern.

4.8 SERUM-KALIUM-SPIEGEL

a) Literatur

Wie aus dem Kapitel "Glykosidwirkung und Elektrolyte" hervorgeht, ist der Kaliumstoffwechsel von entscheidender Bedeutung für Änderungen der Glykosidtoleranz. Trotzdem war der Serum Kaliumspiegel bei den PmN aller Studien im Normbereich (BELLER et al., 1971, CHUNG, K.Y., 1965, DUBNOW u. BURCHELL, 1965, EVERED u. CHAPMAN, 1971, RODENSKY u. WASSERMAN, 1961, SMITH u. HABER, 1970, SOFFER, 1961). Selbst bei Patienten, die unter intensiver Diuretikatherapie standen und glykosidbedingte Rhythmusstörungen aufwiesen, lag der Serum Kaliumspiegel im Normbereich (CASTLE et al., 1959). Hierbei ist auch zu berücksichtigen, daß Kaliumsubstitution und antikaliuretische Therapie heute allgemein eingeführt sind.

98% des Gesamtkaliums befinden sich im Intrazellulärraum und nur 2% im Extrazellulärraum. Der Serum Kaliumspiegel braucht nicht unbedingt eine Abnahme des intrazellulären Kaliums widerzuspiegeln (WEISBERG, 1962). Bei Kaliumverlusten können große Mengen intrazellulären Kaliums in die extrazelluläre Flüssigkeit übertreten, so daß keine wesentliche Änderung des Serum Kaliumspiegels einzutreten braucht (SIEGENTHALER, 1970). Ob eine Kaliumsubstitution und gegebenenfalls eine antikaliuretische Therapie richtig dosiert ist, läßt sich am Kaliumspiegel nicht ohne weiteres ablesen.

Folgende Werte ergeben sich aus den Arbeiten ohne eine Kontrollgruppe von PoN:

Tabelle 16

Serum- Kaliumspiegel	DUBNOW u. BURCHELL (1965)	RODENSKY u. WASSERMAN (1961)	CHUNG, K.Y. (1965)
4 - 5 mÄq/l	76% (74)	80% (70)	41% (7)
3,5-4 mÄq/l	22% (21)		47% (8)
3,5 mÄq/l und weniger	5% (5)		12% (2)

Aus den Arbeiten mit einer Vergleichsgruppe von PoN ergibt sich als mittlerer Wert der Serum Kaliumkonzentration in mÄq/l:

Tabelle 17

PmN	PoN	Autor
4,4 mÄq/l	4,2 mÄq/l	SMITH u. HABER (1970)
4,16 mÄg/l	4,0 mÄq/l	EVERED u. CHAPMAN (1971)
4,3 mÄq/l	4,2 mÄq/l	BELLER et al. (1971)

b) Eigene Untersuchungen

Größe der Serum-Kaliumkonzentration bei 91 PmN und
174 PoN:

Tabelle 18

Serum-Kalium Konz.	PmN		PoN	
	%	(n)	%	(n)
Größer als 5,0 mÄq/l	8	(7)	10,6	(19)
3,8 - 5,0 mÄq/l	62	(57)	71	(123)
Kleiner als 3,8 mÄq/l	30	(27)	18,4	(32)

Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist statistisch
nicht signifikant: $p < 0,05$.

Die mittlere Serum-Kaliumkonzentration betrug bei den
PmN $4,2 \text{ mÄq/l} \pm 0,5$, bei den PoN $4,2 \text{ mÄq/l} \pm 0,4$. Der
Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

c) Diskussion

Entsprechend der o.a. Arbeiten ergibt sich auch hier
kein wesentlicher Unterschied in der Höhe des Serum-
Kaliumspiegels bei PoN und PmN. Der bei den PmN gering
höhere Prozentsatz eines verminderten Serum-Kaliums

läßt zwar eine Disposition zu einer verminderten Glykosidtoleranz vermuten, ist aber verglichen mit den PoN zu klein, um einer statistischen Wahrscheinlichkeit zu genügen. Diese geringe Aussagekraft der Serum-Kaliumkonzentration entspricht den Erfahrungen anderer Autoren (siehe oben).

4.9 SALURETIKA

a) Literatur

Häufigste Ursache eines Kaliummangels ist eine diuretische Therapie (SCHÖLMERICH et al., 1964). Die Tendenz zu Kaliumverlusten beim Ödemkranken schließen alle konventionellen Diuretika ein (JAHRMÄRKER, 1968 c). Ursache des Kaliumverlustes unter Diuretika ist in erster Linie der krankheitsbedingte Hyperaldosteronismus, der den natriuretischen Effekt der Diuretika im distalen Tubulus modifiziert mit dem Ergebnis einer Kaliumverarmung und einer hypochlorämischen Alkalose, aber auch der durch intensive diuretische Therapie selbst provozierte Hyperaldosteronismus (JAHRMÄRKER et al., 1969). Der Entwicklung einer Elektrolytstörung durch Diuretika wirkt man entgegen durch Kaliumsubstitution und/oder gleichzeitige Verwendung von antikaliurischen Substan-

zen (JAHRMÄRKER, 1968 c), wodurch bei guter Therapieführung Kaliumverluste, jedenfalls aber ein Absinken des Serum Kaliumspiegels weitgehend verhindert werden können.

Aus den Arbeiten ohne eine Kontrollgruppe von PoN ergibt sich folgende Häufigkeit von diuretischer Therapie bei PmN:

Tabelle 19

Prozentsatz von PmN mit diuretischer Therapie		Autor
%	(n)	
79%	(19)	SOFFER (1961)
69%	(61)	RODENSKY u. WASSERMANN (1971)
45%	(9)	KAUFMANN u. KLAUSER (1971)
38%	(15)	SHRAGER (1957)
22%	(23)	DUBNOW u. BURCHELL (1965)

Bei den 15 Fällen von SHRAGER (1957) war in 4 Fällen (= 10% der gesamten PmN) die diuretische Therapie eindeutig Ursache der Glykosidnebenwirkungen.

Von den Arbeiten mit einer Kontrollgruppe von PoN finden sich nur bei BELLER et al. (1971) Angaben über die Häufigkeit einer diuretischen Therapie bei PmN und PoN: 65% der PmN und 49% der PoN bekamen Diuretika. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

b) Eigene Untersuchungen

Saluretika bekamen 27 PmN (= 27%) und 42 PoN (= 21%).
Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

Beim Vergleich von 27 PmN und 27 unausgewählten PoN
mit Diuretika auf gleichzeitige Gabe von Spirolactonen
und Kaliumpräparaten ergibt sich:

Tabelle 20

	PmN	PoN	Signifikanz
Saluretika + Spirolactone	14	7	N.S.
Sal. + Spirol. + Kaliumpräp.	5	2	N.S.
Sal. + Kaliumpräp.	0	7	p < 0,02
Nur Saluretika	8	11	N.S.

c) Diskussion

Diuretika wurden bei PmN und PoN in nahezu gleicher Häufigkeit angewandt. Das geringe Überwiegen einer diuretischen Therapie bei den PmN ist nicht signifikant. Antikaliurische Substanzen und/oder Kaliumsubstitution wurden bei PmN und PoN nahezu gleich häufig angewandt. Es läßt sich folgern, daß eine diuretische Therapie, wo gleichzeitig einer Elektrolytstörung entgegengewirkt

wird, nicht mit einer vermehrten Neigung zu ektopischen Rhythmusstörungen einhergeht. Dies Ergebnis stellt die aus der Literatur sich ergebende Beziehung zwischen diuretischer Therapie und Kaliumverlust bzw. verminderter Glykosidtoleranz nicht in Frage. Dadurch, daß die Kenntnis der Gefahr einer diuretischen Therapie heute Allgemeingut geworden ist und entsprechende vorsorgliche Maßnahmen getroffen werden, ist eine diuretische Therapie als Ursache einer verminderten Glykosidtoleranz zurückgetreten. An der I. Med. Klinik wird die Indikation zur antikaliuretischen Therapie bei Herzinsuffizienz weit gestellt (bei jeder mehr als gelegentlichen Diuretika-Gabe, bei Ektopienergie, bei therapieresistenten Fällen, bei Hypokaliämie und gleichzeitiger Kaliumsubstitution).

Die Auswertung wird auch dadurch unübersichtlich, daß diuretische Therapie und vor allem die kombinierte Anwendung von Diuretika und antikalurischen Substanzen besonders die schweren Fälle von Herzinsuffizienzen zu betreffen pflegt, so daß eine Mehrfaktorenanalyse gefordert werden muß.

4.10 GLYKOSIDPRÄPARAT

a) Literatur

Es gibt kein nicht-toxisches Glykosid, sondern alle Glykoside führen zu Intoxikationserscheinungen, wenn sie in hohen Dosen gegeben werden (MOE u. FARAH, 1970). Kein Glykosid hat spezifische Nebenwirkungen, sondern das Spektrum der möglichen Nebenwirkungen gilt für alle Glykoside, und das gleiche Glykosid kann beim gleichen Patienten zu einer verschiedenen Intoxikationssymptomatik führen (CHURCH et al., 1962).

Die therapeutische Breite ist bei allen Glykosiden gleich oder praktisch gleich; Unterschiede zwischen den einzelnen Glykosiden bestehen nur hinsichtlich vom Stoffwechsel der Substanzen abhängigen Größen, der Latenz, der Resorptionsquote und der Abklingquote (JAHRMÄRKER, 1972). Letztere ist bei Digitoxin besonders gering, so daß hier eine erhöhte Gefahr der Kumulation besteht. Die Gefahr von Nebenwirkungen ist hierbei aus rein praktischen Gründen größer, ohne daß damit aber dieses Glykosid toxischer ist als andere. Die Gefahr der toxischen Nebenwirkung besteht bei jedem Glykosid (MOE u. FARAH, 1970), offenbar weil die Nebenwirkungen auf der gleichen Grundwirkung beruhen wie der therapeutische Effekt.

In einer Untersuchung von SCHÜLMERICH et al. (1964) an 1000 glykosidbehandelten Patienten hatte Digitoxin mit 20% die höchste, Strophantin mit 8,6% die niedrigste Quote von Nebenwirkungen. Dieser Unterschied beruht aber nicht auf einer größeren Toxizität von Digitoxin verglichen mit Strophantin, sondern auf einem unterschiedlichen Verhalten im Stoffwechsel (s.o.); die Autoren begrenzen die Aussage ihrer Statistik so, daß unter den praktischen Bedingungen der Behandlung in der Klinik, die häufig eine Weiterführung zu Hause durchgeführter therapeutischer Versuche ist, Nebenwirkungen bei Digitoxin häufiger vorkommen als bei anderen Präparaten, weil unbeabsichtigte Kumulationen vorkommen, die Toleranz zurückgehen kann o.ä.

b) Eigene Ergebnisse

In folgender Häufigkeit wurden die Glykosidpräparate bei PmN und PoN angewandt:

Tabelle 21

Glykoside	PoN	PmN	Signifikanz
	% (n)	% = (n)	
Digoxin	74 (166)	71	N.S.
Strophantin	12,5 (28)	15	N.S.
Azetyldigoxin	3,6 (8)	4	N.S.
Scilla	3,1 (7)	1	N.S.
Digitoxin	1,8 (4)	3	N.S.
Proszillaridin	0	2	N.S.
Lanatosid C	0,5 (1)	1	N.S.

c) Diskussion

Die Glykoside Digoxin und Strophantin werden bei PmN und PoN in nahezu gleicher Häufigkeit angewandt. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt, daß ein Präparat toxischer sei als das andere. Bei den übrigen Glykosiden läßt die geringe Absolutzahl keine weitere Aussage zu.

4.11 Glykosiddosierung

a) Literatur

Die durchschnittliche Vollwirkddosis von Digitoxin und Digoxin beträgt 2,0 mg, von Strophantin 0,6 - 0,8 mg. Die durchschnittliche Erhaltungsdosis beträgt bei Digitoxin 0,1 - 0,15 mg, bei Digoxin 0,35 - 0,5 mg, bei Strophantin 0,25 mg (GILLMANN u. GROSSE-BROCKHOFF, 1963).

Aus der Literatur ergeben sich folgende mittlere Erhaltungsdosen bei PoN und PmN:

Tabelle 22

PoN	PmN	Präparat	Autor
0,11 mg	0,10 mg	Digitoxin	BELLER et al. (1971)
0,26 mg	0,25 mg	Digoxin	BELLER et al. (1971)
0,31 mg	0,36 mg	Digoxin	SMITH u. HABER (1970)
0,38 mg	0,43 mg	Digoxin	HURLITZ u. WADE (1969)
0,44 mg	0,53 mg	Digoxin	EVERED u. CHAPMAN (1971)

Die Blutspiegeluntersuchungen von SMITH u. HABER, 1970 zeigten, daß die gleichen Glykosiddosen bei PmN einen signifikant höheren Serum-Glykosidspiegel bewirkten als bei

PoN. Dies läßt folgern, daß bei einer Glykosidintoxikation außer der Dosierung vor allem die Faktoren maßgeblich sind, die über eine Kumulation zu einer relativen Überdosierung führen.

b) Eigene Ergebnisse

Bei 100 PmN lag in 2 Fällen eine Überdosierung von Glykosiden vor, davon in einem Fall mit tödlichem Ausgang durch Kammerflimmern. Beide Fälle waren unter der Diagnose Digitalisintoxikation in die I. Med. Klinik eingewiesen worden.

Fall 1: Eine 84-jährige Frau wird wegen Digitalisüberdosierung eingewiesen. Glykosidpräparat war Digoxin. Die Dosierung war nicht zu erfahren. Der Serum Kaliumspiegel war 3,7 mval/l. Das EKG zeigte einen 2:1 Block und generalisierte Erregungsrückbildungsstörungen.

Fall 2: Eine 67-jährige Frau wird wegen einer Glykosidintoxikation eingewiesen. Wegen einer kardialen Dekompensation war sie an 5 aufeinanderfolgenden Tagen wie folgt mit Digitoxin digitalisiert worden: 8/10, 6/10, 4/10, 2/10, 1/10 mg Digitoxin. Bei der Einweisung zeigte das EKG eine Sinustachykardie von 115 Schlägen/min, und eine QT-Dauer von 0,32 sec. Am folgenden Tag: Kammerflimmern, Herzstillstand und Exitus. Die Serum-Kaliumkonzentration war 4,4 mval/l.

Bei den restlichen 98 PmN lag keine Überdosierung von Glykosiden vor.

Als mittlere Erhaltungsdosis ergibt sich:

Tabelle 23

Glykosid	PoN	PmN
Digoxin	0,4 mg	0,46 mg
Strophantin	0,19 mg	0, 2 mg

c) Diskussion

Unter 100 PmN waren 2 Fälle einer Glykosidüberdosierung zu finden. Bei den übrigen 98 PmN bestanden kardiale Nebenwirkungen infolge einer Toleranzsenkung (d.h. bei normaler Dosierung) auf Grund einer gesteigerten Empfindlichkeit (z.B. koronarsklerotische Herzinsuffizienz) oder auf Grund von Faktoren, die über eine Kumulation zu einer relativen Überdosierung führen. Die Bedeutung der relativen Überdosierung wird durch die Blutspiegeluntersuchungen von SMITH u. HABER (1970) unterstrichen, wobei gleiche Glykosiddosen bei intoxikierten Patienten einen verglichen mit nicht-toxischen Patienten signifikant höheren Glykosidspiegel bewirkten.

4. 12 VORHOFFFLIMMERN

a) Literatur

Experimentell konnten ELKINS et al. (1967) eine bei Vorhofflimmern erhöhte Glykosidtoleranz demonstrieren: an Versuchstieren war die toxische Glykosiddosis unter Vorhofflimmern um 21% größer als bei Sinusrhythmus. Einer unter Vorhofflimmern erhöhten Glykosidtoleranz entsprechen klinisch gehäuft Fälle von Digitalisintoxikation nach erfolgreicher Reduktion eines Vorhofflimmerns zu Sinusrhythmus (GILBERT u. CUDDY, 1965).

FRIEDBERG (1969) weist darauf hin, daß unter Vorhofflimmern häufig glykosidbedingte Rhythmusstörungen verkannt oder nicht erkannt werden, da Vorhofflimmern sie entscheidend modifiziert: Ein AV-Block I. und II. Grades sowie Vorhoftachykardien sind nicht erkennbar, eine Bigeminusentstehung wird durch Vorhofflimmern unterdrückt.

Unter Sinusrhythmus führt eine ventrikuläre Extrasystole zu einer kompensatorischen Pause. Das lange R-R Intervall begünstigt das Entstehen einer neuen Extrasystole (LANGENDORF et al., 1955). Unter Vorhofflimmern fehlt eine vollständige kompensatorische Pause und ein sich selbst unterhaltender Wechsel von kurzen und langen Intervallen entsteht nicht. Glykosidbedingte Extrasystolen werden um so eher zu einer Bigeminusfolge führen, wenn der Grundrhythmus regulär ist (FRIEDBERG, 1969). (Zur Diagnose einer Digitalisintoxikation unter Vorhofflimmern siehe KASTOR u. YURCHAK, 1967).

In den Arbeiten ohne eine Kontrollgruppe von PoN beträgt die Häufigkeit von Vorhofflimmern bei Patienten mit glykosidbedingten Nebenwirkungen:

Tabelle 24

PmN		Autor
%	(n)	
55	(11)	KAUFMANN u. HAUSER (1969)
53	(9)	CHUNG, K.Y. (1965)
45,5	(82)	CHUNG, E.K. (1970)

In den Arbeiten mit einer Kontrollgruppe von PoN ist die Häufigkeit von vorbestehendem Vorhofflimmern:

Tabelle 25

PmN		PoN		Autor
%	(n)	%	(n)	
68	(23)	25	(24)	BELLER et al. (1971) p < 0,001
35	(14)	30	(46)	SMITH u. HABER (1970) N.S.

Der Vergleich von 10 PoN mit einem Plasma-Digoxinspiegel von 2,0 ng/ml und mehr mit 6 PmN mit einem Plasmadigoxinspiegel von 2,0 ng/ml und weniger (SMITH u. HABER, 1970)

ergab folgende Häufigkeit von Vorhofflimmern:

PmN		PoN	
%	(n)	%	(n)
0	0	40	(4)

b) Eigene Ergebnisse

Von den PmN hatten 32 (= 32%) als Grundrhythmus ein Vorhofflimmern, von den PoN waren es 11 (= 6,2%). Der Unterschied ist signifikant: $p < 0,001$.

Setzt man die Absolutzahl der Patienten mit Vorhofflimmern gleich einhundert, so ergibt sich folgende Verteilung an langsamen, mittelschnellen und schnellen Flimmerarrhythmien:

Tabelle 26

Flimmerarrhythmie	PoN		PmN		Signifikanz
	%	(n)	%	(n)	
Langsame Flimmerarrhythmie	10	(1)	20	(6)	N.S.
Mittelschnelle "	45	(5)	57	(18)	N.S.
Schnelle "	45	(5)	23	(7)	N.S.

Die Unterschiede sind nicht signifikant.

Von den 32 PmN mit Vorhofflimmern hatten 14 Patienten (= 42%) eine rheumatische Herzinsuffizienz und 9 (= 28%) eine koronarsklerotische Herzinsuffizienz.

c) Diskussion

Die Angaben aus der Literatur über die Beziehung zwischen Vorhofflimmern und Glykosidtoleranz ergeben kein einheitliches Bild. Grund hierfür ist die geringe Anzahl von klinischen Arbeiten mit einer Kontrollgruppe von PoN, in denen der Grundrhythmus bei PmN und PoN festgehalten ist. Das deutliche Überwiegen einer Flimmerarrhythmie bei den PoN - trotz eines erhöhten Glykosidspiegels - bei dem Vergleich von PoN und PmN mit hohen, bzw. niedrigen Glykosidspiegeln bei SMITH u. HABER (1970) spricht für eine Erhöhung der Glykosidtoleranz durch Vorhofflimmern - entsprechend der Versuche von ELKINS et al. (1967). Bei BELLER et al. (1971) zeigen die PmN in einer deutlich signifikanten Mehrzahl eine Flimmerarrhythmie als bestehenden Grundrhythmus. Der Unterschied in der Häufigkeit einer Flimmerarrhythmie bei PoN und PmN zeigt bei BELLER et al. (1971) die gleiche Signifikanz wie die vorliegende Arbeit. Beide Ergebnisse lassen folgern, daß eine Disposition zur Glykosidarrhythmie durch oder bei Vorhofflimmern gegeben ist. Gewöhnlich findet sich ein Vorhof-

flimmern bei schweren organischen Herzerkrankungen, insbesondere bei der Mitralstenose und der koronarsklerotischen Herzinsuffizienz (FRIEDBERG, 1956). Entsprechend hoch ist in der vorliegenden Studie der Anteil an rheumatischer und koronarsklerotischer Herzinsuffizienz bei den PmN mit Vorhofflimmern. Es ist möglich, daß das häufige Vorkommen von Vorhofflimmern bei den PmN das häufige Vorkommen von weit fortgeschrittenen Herzerkrankungen in diesem Kollektiv widerspiegelt. Der theoretisch geforderte und experimentell bestätigte relative Schutz vor Glykosidarrhythmien durch Vorhofflimmern wird hierdurch nicht in Frage gestellt, sondern es wird deutlich, daß die Glykosidtoleranz bei Vorhofflimmern durch verschiedene Mechanismen beeinflusst werden kann: einmal durch eine mögliche Schutzwirkung durch den Rhythmus selbst und zweitens durch das Herzleiden, das diesen Rhythmus hervorruft. Wie in den vorherigen Kapiteln diskutiert wurde, wird durch eine koronarsklerotische und rheumatische Herzinsuffizienz die Glykosidtoleranz gesenkt, ferner durch ein schweres und weit fortgeschrittenes Herzleiden. Schließlich besteht die Möglichkeit, daß bei schneller Kammeraktion die Toleranz sinkt (GREEF, 1968), was allerdings bei der hier durchgeführten Aufschlüsselung nach schnellen, mittelschnellen und langsamen Flimmerarrhythmien nicht festgestellt werden konnte.

4.13 GRÖSSE DER RELATIVEN QT-DAUER

a) Literatur

Wie im Kapitel "Glykosidwirkung auf das Herz" erwähnt wurde, kommt es unter Herzglykosiden zu einer Verkürzung der QT-Dauer. Die Verkürzung der Kammererregungsdauer führt zu einer echten Verkürzung der frequenz-relativierten QT-Dauer, während durch die muldenförmige Senkung der ST-Strecke auch der Eindruck einer scheinbaren Verkürzung hervorgerufen werden kann (HOLZMANN, 1965).

Unter Glykosiden kommt es zu einem Kaliumverlust des Myokards und anderer Gewebe, besonders der Leber, und zu einer meßbaren Erhöhung der Serum Kaliumkonzentration im Blut (LOWN et al., 1960). MICHEL (1960) konnte zeigen, daß die Verkürzung der relativen QT-Dauer der Erhöhung des Serum-Kaliumspiegels parallel geht; je höher die glykosidbedingte Erhöhung der Serum-Kaliumkonzentration, um so stärker ist die Verkürzung der relativen QT-Dauer.

Durch eine Hypokaliämie kann leicht der Eindruck einer verlängerten QT-Dauer hervorgerufen werden, indem hier die prominente U-Welle bzw. die TU-Verschmelzungswelle als T-Welle mißdeutet wird (SCHAMROTH, 1966). So glaub-

ten JUNG u. JANTZ (1939) beobachten zu können, daß Kaliummangel zu einer bedeutenden Verlängerung der QT-Dauer führt - eine Beobachtung, die, wie sich später herausstellte, auf der falschen Deutung von U-Wellen beruhte. - Die QT-Dauer bei einer Hypokaliämie bleibt in den frequenzbezogenen Grenzen der Norm, meist in der oberen Grenze (HOLZMANN, 1965).

In der Arbeit von SCHÜLMERICH et al. (1964) wird als Auswirkung einer Hypokaliämie auf das EKG in 57% eine QT-Verlängerung angegeben, im Text aber von einer scheinbaren QT-Verlängerung gesprochen und so zum Ausdruck gebracht, daß bei Vorliegen einer QT-Verschmelzungswelle die QU-Dauer bestimmt wurde.

Zu einer echten Verlängerung der QT-Dauer kann es außer bei Hypokalzämie insbesondere bei linksüberlasteten Herzen kommen (HOLZMANN, 1965), und bei schwer geschädigten Herzen überhaupt.

b) Eigene Ergebnisse

Die relative QT-Dauer nach dem Diagramm von HOLZMANN (1965) betrug bei den PoN und bei den PmN vor, während und nach der Intoxikation:

Tabelle 27

QT-Dauer	PoN		PmN		Signifikanz
	(n)	%	(n)	%	
Erhöht	(97)	56,8	(45)	45	N.S.
Normal	(57)	33,2	(23)	23	N.S.
Verkürzt	(17)	10	(32)	32	p < 0,001

Bei den PmN ist eine verkürzte QT-Dauer signifikant häufiger.

Von den 97 PoN mit einer verlängerten Qt-Dauer hatten 30 (= 31%) einen erniedrigten Serum-Kaliumspiegel und 16 (= 16,5%) eine schwere Form der Herzinsuffizienz. Von den 45 PmN mit einer verlängerten Qt-Dauer hatten 20 (= 44,5%) einen erniedrigten Serum Kaliumspiegel und 16 (= 36%) eine schwere Form der Herzinsuffizienz.

c) Diskussion

Bei mehr als der Hälfte aller digitalisierten Patienten - PoN und PmN - lag entgegen der Erwartung die relative QT-Dauer trotz Digitalis oberhalb der Norm. 57% der PoN und 45% der PmN - im Durchschnitt 51% aller digitalisierten Patienten hatten eine verlängerte QT-Dauer. In der

Arbeit von SCHÖLMERICH et al. (1964) hatten hypokaliämische Patienten, die gleichzeitig digitalisiert waren, in 57% der Fälle eine verlängerte QT- bzw. QU-Dauer. Es bleibt offen, wieweit der eigene Befund einer häufig verlängerten Qt-Dauer Ausdruck der Schwere der Herzschildigung ist, oder wieweit eine als solche nicht erkennbare hypokaliämische Veränderung mitspielt. Von den Patienten mit einer verlängerten QT-Dauer hatten bei den PoN 31% und bei den PmN 44,5% ein erniedrigtes Serum Kalium, eine schwere Form der Herzschildigung 16,5% der PoN und 36% der PmN.

Zwischen den PoN und PmN besteht jedoch hinsichtlich einer verkürzten QT-Dauer ein Unterschied: bei den PmN findet sich signifikant häufiger eine verkürzte QT-Dauer als bei den PoN. Dies spricht dafür, daß in diesen Fällen eine vermehrte Glykosidwirkung vorlag, wie sie z.B. bei einer vermehrten Kumulation zu erwarten ist.

5. Z U S A M M E N F A S S U N G

Ziel der vorliegenden Untersuchung war, retrospektiv im Vergleich von digitalisierten Patienten mit und ohne glykosidbedingte Herzrhythmusstörungen Faktoren zu finden bzw. bekannte Faktoren zu überprüfen, die zu solchen Nebenwirkungen disponieren.

Methodisches Vorgehen: Unter 588 Krankengeschichten digitalisierter Patienten fanden sich 100 (= 17%) Fälle von sicher oder wahrscheinlich glykosidbedingten Herzrhythmusstörungen. Diese 100 Patienten wurden den unausgewählten ersten 200 digitalisierten Patienten ohne glykosidbedingte Herzrhythmusstörungen gegenübergestellt und hinsichtlich folgender Faktoren miteinander verglichen: Alter, Geschlecht, extrakardiale Erkrankungen - chronische Lungenerkrankungen, Nierenerkrankungen, Lebererkrankungen, Diabetes mellitus, Hyperthyreose, Herzinfarkt -, Ätiologie der Herzinsuffizienz, Schwere der Herzinsuffizienz, Höhe des Serum-Kaliumspiegels, diuretische Therapie, Art und Dosierung des Glykosids, Vorhofflimmern als Grundrhythmus und Größe der relativen QT-Dauer.

Die Ergebnisse können folgendermaßen zusammengefaßt werden:

Dosierung: Die mittlere Dosierung war in beiden Patientengruppen gleich. Unter 100 Patienten mit kardialen Glykosidnebenwirkungen fanden sich 2 Fälle einer Digitalis-Überdosierung. Bei den restlichen 98 Patienten lag keine Überdosierung vor, sondern eine herabgesetzte Verträglichkeit. Es kann sich dabei um eine verminderte Toleranz des Erfolgorgans infolge kardialer Veränderungen oder extrakardialer Milieufaktoren handeln, oder um eine Verminderung von Abbau und Ausscheidung.

Lebensalter: Ein signifikant größerer Prozentsatz der Patienten mit kardialen Glykosidnebenwirkungen war 60 Jahre und älter. Ob die Zunahme von Nebenwirkungen im Alter durch renale Retention bedingt oder von der Nierenfunktion unabhängig ist, konnte nicht entschieden werden.

Geschlecht: Kein Unterschied bestand zwischen beiden Patientengruppen hinsichtlich der Geschlechtsverteilung, auch nicht nach Unterteilung in einzelne Altersgruppen, sodaß ein vermehrter Schutz vor Glykosidnebenwirkungen durch Östrogene (GRINNEL u. SMITH, 1957, RODENSKY u. WASSERMAN, 1964) nicht erkennbar war.

Extrakardiale Erkrankungen: Kein statistisch signifikanter Unterschied bestand zwischen beiden Patientengruppen

hinsichtlich der Häufigkeit einer chronischen Lungen-
erkrankung, einer Nierenerkrankung, einer Lebererkrankung, eines Diabetes mellitus, eines Herzinfarktes und einer Hyperthyreose. Diese z.T. von der Literatur abweichende Aussage wird aber dadurch eingeschränkt, daß die speziellen Fallzahlen sehr klein waren, und zweitens der Schweregrad der extrakardialen Erkrankungen nicht genügend berücksichtigt werden konnte. Das Ergebnis wird anhand der Literatur diskutiert. Außerdem wirken sich die Bemühungen, Glykosidnebenwirkungen bei Gefährdeten zu verhüten, entsprechend aus.

Ätiologie der Herzinsuffizienz: Hinsichtlich der Ätiologie der Herzinsuffizienz fanden sich bei den Patienten mit kardialen Glykosidnebenwirkungen in einem signifikant höheren Prozentsatz Patienten mit einer valvulären Herzinsuffizienz, möglicherweise weil hier meist eine lange Krankheitsdauer und eine schwere Form der Herzinsuffizienz vorlag (beide Faktoren disponieren wahrscheinlich zu kardialen Glykosidnebenwirkungen). Eine koronarsklerotische Herzinsuffizienz, als Disposition zu kardialen Glykosidnebenwirkungen diskutiert (SMITH u. HABER, 1970), fand sich bei den Patienten mit kardialen Glykosidnebenwirkungen zwar häufiger, jedoch ließ sich dieser Unterschied wegen der begrenzten Fallzahl und der Schwierigkeit in der Diagnoseabgrenzung "koronarsklerotische Herzinsuffizienz" nicht sichern.

Schwere der Herzinsuffizienz: Eine schwere Form der Herzinsuffizienz (charakterisiert durch Herzgröße, röntgenologische Lungenstauung, Zyanose) fand sich bei Patienten mit kardialen Glykosidnebenwirkungen in einem signifikant größeren Prozentsatz. Diese Aussage gilt für jeden der drei Parameter. Obwohl diese eine gewisse Ungenauigkeit beinhalten, entspricht das Ergebnis der klinischen Erfahrung, daß bei schweren Insuffizienzformen therapeutische und toxische Dosen sich einander nähern können.

Serum-Kaliumspiegel: Kein signifikanter Unterschied ergab sich hinsichtlich des Serum-Kaliumspiegels. Dies wird aus der Tatsache verständlich, daß die Höhe des Serum-Kaliumspiegels keinen genauen Rückschluß auf die Größe eines allgemeinen oder kardialen Kaliumdefizits zuläßt.

Diuretische Therapie: Kein signifikanter Unterschied bestand zwischen beiden Patientengruppen hinsichtlich der Anwendung von Diuretika. Dieses Ergebnis widerspricht älteren Literaturstellen (SOFFER, 1961, RODENSKY u. WASSERMAN, 1961, u.a.), wonach in der Mehrzahl der Fälle kardiale Glykosidnebenwirkungen durch eine diuretische Therapie ausgelöst wurden, entspricht dagegen neueren Literaturstellen (BELLER et al., 1971), wo kein Unter-

schied hinsichtlich der Anwendung von Diuretika bei Patienten mit und ohne Glykosidnebenwirkungen bestand. Dies dürfte als Ausdruck einer vermehrten Vorsicht bei der diuretischen Therapie digitalisierter Patienten zu deuten sein, die Kaliumverlusten durch gleichzeitige Gabe von Kaliumpräparaten oder Aldosteronantagonisten vorbeugt.

Glykosidpräparat: Erwartungsgemäß fand sich kein Unterschied in der Häufigkeit der Nebenwirkungen bei Aufschlüsselung nach verschiedenen Glykosidpräparaten. Die Glykosidtherapie wurde in beiden Patientengruppen in 73% der Fälle mit Digoxin und in 14% der Fälle mit Strophantin durchgeführt.

Vorhofflimmern: Ein Vorhofflimmern als Grundrhythmus hatten Patienten mit kardialen Glykosidnebenwirkungen in einem signifikant höheren Prozentsatz. Obwohl eine Toleranzsteigerung gegenüber kardialen Glykosidnebenwirkungen durch Vorhofflimmern diskutiert wird (ELKINS et al., 1967), scheint auch neueren klinischen Arbeiten zufolge (BELLER et al., 1971) durch Vorhofflimmern eine Disposition zu kardialen Glykosidnebenwirkungen zu bestehen. Da sich ein Vorhofflimmern meist bei schweren organischen Herzerkrankungen findet, liegt es nahe, daß der Befund das Überwiegen von weit fortgeschrittenen Herzerkrankun-

gen bei Patienten mit kardialen Glykosidnebenwirkungen widerspiegelt.

QT-Dauer: Bei Patienten mit kardialen Glykosidnebenwirkungen fand sich eine verkürzte QT-Dauer signifikant häufiger. Dies spricht dafür, daß in diesen Fällen eine vermehrte Glykosidwirkung vorliegt, wie sie z.B. bei einer vermehrten Kumulation gegeben ist. Es fiel jedoch auf, daß mehr als die Hälfte aller eine verlängerte QT-Dauer hatten; es bleibt offen, wieweit dieser Befund Ausdruck der Schwere der Herzschiidigung ist, oder wie weit eine nicht als solche erkennbare hypokaliämische Veränderung mitspielt.

Die Kenntnisse über die Bedingungen von Glykosidnebenwirkungen, wie sie aus den Untersuchungen der Literatur hervorgehen und durch die vorliegende Studie ergänzt werden, erlauben bereits in vielen Fällen, bei der Glykosidtherapie des Patienten eine Disposition zu Nebenwirkungen vorsorglich zu berücksichtigen und Schäden zu verhüten. Hinsichtlich offener Fragen ergab die Studie Anhaltspunkte für die zweckmäßige Durchführung weiterer retrospektiver und prospektiver Untersuchungen.

6. L I T E R A T U R

- ABEL, R.M., R.J. LUCCHI, G.W. PERKINS, H.L. CONN Jr.,
L.D. MILLER: Metabolism of digoxin: Role of the liver
in tritiated digoxin degradation. J. Pharm. Exp. Ther.
150: 463 (1965)
- AUGSBERGER, A.: Die Variabilität von Glykosidbedarf und
-toleranz. Med. Welt 20: 1471 (1951)
- BATTERMAN, R.C., L.B. GUTNER: Hitherto undescribed neuro-
logical manifestations of digitalis toxicity.
Am. Heart J. 36: 582 (1948)
- BAUM, G.L., M.M. DICK, A. BLUM, A. KAUPPE, J. CARBALLO:
Factors involved in digitalis sensitivity in chronic
pulmonary insufficiency. Am. Heart J. 57: 460 (1959)
- BEANS, D.F., N.W. SHOCK: Age changes in glomerular filtra-
tion rate, effective plasma flow and tubular excretory
capacity in adult males. J. Clin. Invest. 29: 496 (1950)
- BELLER, G.A., T.W. SMITH, W.H. ABELMAN, E. HABER, W.B.
HOOD Jr.: Digitalis intoxication: A prospective cli-
nical study with serum level correlations. N. Engl.
J. Med. 284: 989 (1971)
- BERLINER, R.M.: Urine formation. In: BEST, C.H., N.B.
TAYLOR: The physiological basis of medical practice.
Baltimore: The Williams and Wilkins company (1961)
- BORISON, H.L., S.C. WANG: Physiology and pharmacology of
vomiting. Pharmac. Rev. 5: 193 (1953)

- BRACHFELD, N., J.S. LA DUE: Congestive heart failure, coronary insufficiency and myocardial infarction. In: SODEMAN, W.A., W.A. SODEMAN Jr.: Pathologic physiology. Mechanisms of disease. Philadelphia and London: W.B. Saunders company (1967)
- BRASS, H.: Therapie mit Herzglykosiden in Patienten mit Niereninsuffizienz. Dtsch. Med. Wschr. 95: 754 (1970)
- BURCKHARDT, D., J.S. LA DUE: Digitalisintoxikation. Schweiz. Med. Wschr. 97: 687 (1967)
- v. CAPELLER, D., G.D. COPELAND, T.N. STERN: Digitalis intoxication: a clinical report of 148 cases. Ann. Intern. Med. 50: 869 (1959)
- CASTLE C.H., J.K. CONRAD, H.H. HECHT: Observations on the diuretic effect of chlorothiazide. Arch. Intern. Med. 103: 415 (1959)
- CHUNG, E.K.: Digitalis intoxication. Amsterdam: Excerpta medica foundation (1969)
- CHUNG, E.K.: Digitalis induced cardiac arrhythmias. Am. Heart J. 79: 845 (1970)
- CHUNG, K.Y.: Arrhythmias caused by digitalis toxicity. Geriatrics, 20: 1006 (1965)
- CHURCH, G., L. SCHAMROTH, N.L. SCHWARTZ, H.J.L. MARRIOT: Deliberate digitalis intoxication. A comparison of the toxic effects of four glycoside preparations. Ann. Intern. Med. 57: 946 (1962)

CLARKE N.E., R.E. MOSHER: The water and electrolyte content of the human heart in congestive heart failure with and without digitalization. Circulation 5: 907 (1952)

CONN H.L. Jr.: Effects of digitalis and hypoxia on potassium transfer and distribution in the dog heart. Am. J. Physiol. 184: 548 (1956)

CRITERIA COMITEE OF THE NEW YORK HEART ASSOCIATION: Diseases of the heart and blood vessels: nomenclature and criteria for diagnoses. Boston: Little Brown and Company (1964)

CROUCH, R.B., G.R. HERRMAN, M.R. HEJTMANCIK: Digitalis intoxication. Texas State J. Med. 52: 714 (1956)

DELMAN, A.J., E. STEIN: A trial flutter secondary to digitalis toxicity: report of 3 cases and review of the literature. Circulation 29: 593 (1964)

DOHERTY, J.E., W.H. PERKINS, G.K. MITCHELL: Tritiated digoxin studies in human subjects. Arch. Intern. Med. 108: 531 (1961)

DOHERTY, J.E., W.H. PERKINS: Studies with tritiated digoxin in human subjects after intravenous administration. Am. Heart J. 63: 528 (1962)

DOHERTY, J.E., W.H. PERKINS, M.C. WILSON: Studies with tritiated digoxin in renal failure. Am. J. Med. 37: 537 (1964)

- DOHERTY, J.E., W.H. PERKINS: Digoxin metabolism in hypo- and hyperthyroidism. Studies with tritiated digoxin in thyroid disease. *Ann. Intern. Med.* 64: 489 (1966)
- DOHERTY, J.E., W.J. FLANGIAN, W.H. PERKINS, G.L. ACKERMAN: Studies with tritiated digoxin in anephric human subjects. *Circulation* 35: 298 (1967)
- DUBNOW, M.H., H.B. BURCHELL: A comparison of digitalis intoxication in two separate periods. *Ann. Intern. Med.* 62: 956 (1965)
- DRANSFELD, H.: Zur Wirkung der Digitalisglykoside auf den intrazellulären Elektrolytstoffwechsel. In: REINDELL, KEUL, DOLL: Herzinsuffizienz. Stuttgart: G. Thieme Verlag (1968)
- ELKINS, D.C., J.S. VASKO, A.C. MARROW: Digitalis tolerance during atrial fibrillation and normal sinus rhythm. *Am. J. Cardiol.* 20: 229 (1967)
- EVERED, D.C., C. CHAPMAN: Plasma digoxin concentrations and digoxin toxicity in hospital patients. *Brit. Heart J.* 33: 540 (1970)
- EWY, G.A., G.G. KAPADIA, L.YAO, M. LULLIN, F.I. MARCUS: Digoxin metabolism in the elderly. *Circulation* 39: 449 (1969)
- FISCH, C., B. SURAWICZ: Digitalis. New York: Grune and Stratton, Inc. (1969)
- FISCH, C.: Digitalis intoxication. *J.A.M.A.* 216: 1770 (1971)

- FOZZARD, H.A., J.R. SMITH: Observations on the localization of tritiated digoxin in myocardial cells by radioautography and ultramicroscopy. Am. Heart J. 69: 245 (1969)
- FRIEDBERG, C.K.: Diseases of the hart. Philadelphia and London: W.B. Saunders Company (1956)
- FRIEDBERG, H.D.: Atrial fibrillation and digitalis toxicity. Am. Heart J. 77: 429 (1969)
- FRIEDMAN, M., R. BINE, S.O. BYERS, C. BLAND: The renal excretion of digitoxin in the normal subject after single and continuous administration of the drug. Circulation 2: 749 (1950)
- GALLITZ, T., R. REIMANN, M. HAIDER, H. JAHRMÄRKER: Prognostische Indices beim akuten Herzinfarkt. Verh.Dtsch.Gesellsch.Inn.Med. 77: 863 (1971)
- GILBERT, R., R.P. CUDDY: Digitalis intoxication following conversion to sinus rhythm. Circulation 32: 58 (1965)
- GILLMANN, H.: Grundlagen der Therapie mit Herzglykosiden. Dtsch. Med. Wschr. 88: 10 (1963)
- GILLMANN, H., F. GROSSE-BROCKHOFF: Die Therapie mit Herzglykosiden. Dtsch. Med. Wschr. 88: 1 (1963)
- GLYNN, I.M.: The action of cardiac glycosides on ion movements. Pharmac. Rev. 16: 381 (1964)
- GREEF, K.: Die Bedeutung der Schlagfrequenz für die Glykosidempfindlichkeit des Herzens. In: REINDELL, KEUL, DOLL: Herzinsuffizienz. Stuttgart: G. Thieme Verlag (1968)

- GRINNEL, E.H., P.W. SMITH: Effect of estrogens on myocardial sensitivity to toxic effects of digoxin. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 94: 524 (1957)
- GOLDBERG, L.M., J.D. BRISTOW, B.M. PARKER, L.W. RITZMANN: Paroxysmal atrial tachycardia with atrioventricular block: Its frequent association with chronic pulmonary disease. Circulation 21: 499 (1960)
- GROSSMAN, A., R.F. FURCHTGOTT: Effects of various drugs on calcium exchange in the isolated guinea-pig left auricle. J. Pharm. Exp. Ther. 145: 162 (1964)
- HERBRINGER, W.: Symptome und Ursachen der Dyskaliämie. Wien. Med. Wschr. 15: 320 (1968)
- HERRMANN, G.R., G.M. DECHERD Jr., W.F. McKINLEY: Digitalis poisoning. J.A.M.A. 126: 762 (1944)
- HILGER, H.H.: Ursachen einer verschiedenen Glykosidempfindlichkeit. In: REINDELL, KEUL, DOLL: Herzinsuffizienz. Stuttgart: G. Thieme Verlag (1968)
- HOLZMANN, M.: Klinische Elektrokardiographie. Stuttgart: G. Thieme Verlag (1965)
- HUMPHREYS, G.S.: Digitalis intoxication. Practitioner 198: 256 (1967)
- HURWITZ, N., O.L. WADE: Adverse reactions due to drugs. Brit. Med. J. 1: 531 (1969)
- INGELFINGER, F.J.: The liver. In: SODEMAN, W.A., W.A. SODEMAN Jr.: Pathologic physiology. Philadelphia and London: W.B. Saunders (1967)

- ISERI, L.T., L.C. ALEXANDER, R.S. McCAUGHEY, A.J. BOYLE,
G.B. MYERS: Water and electrolyte content of cardiac
and skeletal muscle in heart failure and myocardial
infarction. Am. Heart. J. 43: 215 (1952)
- JAHRMÄRKER, H.: Die Spätprognose der Digitalistherapie.
Internist 5: 341 (1964)
- JAHRMÄRKER, H.: Behandlung der Nebenwirkungen der Digi-
talisglykoside: Medikamentöse Möglichkeiten und Indi-
kationen. In: REINDELL, KEUL, DOLL: Herzinsuffizienz.
Stuttgart: G. Thieme Verlag (1968a)
- JAHRMÄRKER, H.: Die Behandlung der Nebenwirkungen von
Herzglykosiden. In: GREEF, BAHRMANN, BENTHE, HAAN,
KREUZER: Probleme der klinischen Prüfung herzwirk-
samer Glykoside. Kreislauf-Bücherei, Band 24.
Darmstadt: Dr. Dietrich Steinkopff Verlag (1968b)
- JAHRMÄRKER, H.: Kombinierte Therapie mit Glykosiden und
Diuretika. Therapiewoche 18: 606 (1968c)
- JAHRMÄRKER, H., K.R. KOCZOREK, H. AVENHAUS, H. GROHMANN:
Klinische Anwendung der Diuretika bei Erkrankungen
des Herzens. In: THURAU, JAHRMÄRKER: Renaler Trans-
port und Diuretika. Berlin, Heidelberg, New York:
Springer Verlag (1969)
- JAHRMÄRKER, H.: Therapie mit Herzglykosiden. Therapie-
woche 12: 948 (1972)

- JUNG, R., H. JANTZ: Über die Veränderungen des Elektrokardiogramms bei der paroxysmalen Lähmung und ihre Beziehung zum Kaliumspiegel des Blutes. Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 12: 217 (1939)
- KAISER, W.H., H. KLEPZIG: Können Digitalis-bedingte Veränderungen des Belastungs-EKG durch Kaliumgabe verhindert werden. Med. Klinik 62: 873 (1967)
- KASTOR, J.A., P.M. YURCHAK: Recognition of digitalis intoxication in the presence of atrial fibrillation. Ann. Intern. Med. 67: 1045 (1967)
- KAUFMANN, G., K. HAUSER: Unterdrückung von Arrhythmien infolge Glykosidintoleranz durch Diphenylhydantoin. Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 35: 236 (1969)
- KLAUS, W., KUSCHINSKY, G.: Über die Wirkung von Digitoxigenin auf den zellulären Calcium-Umsatz im Herzmuskelgewebe. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharm. 244: 237 (1962)
- KLAUS, W., G. KUSCHINSKY, H. LÜLLMANN: Über den Zusammenhang von positiv inotroper Wirkung von Digitoxigenin, Kalium-flux und die intrazelluläre Ionenkonzentration im Herzen. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharm. 242: 480 (1962)
- KUMAR, B., W.B. HOOD Jr., J. JOISON, D.P. GILMOUR, J.C. NORMAN, W.H. ABELMANN: Experimental myocardial infarction VI: Efficiency and toxicity in acute and healing phase in intact conscious dogs. J. Clin. Invest. 49: 358 (1970)

- KYRIELEIS, C., M. KRAFT: Gastrointestinalblutung bei Digitalisintoxikation. Med. Klinik 65: 1527 (1970)
- LANGENDORFF, R., A. PICK, M. WINTERNITZ: Mechanisms of intermittent ventricular bigeminy. Circulation 11: 422 (1955)
- LOWITZ, H.D., F. SCHELER: Digitalistherapie bei Niereninsuffizienz. Med. Klinik 63: 1997 (1968)
- LOWN, B., S.A. LEVINE: Current concepts in digitalis therapy. New England J. Med. 250: 771, 819, 866
- LOWN, B., G.H. WHIPPLE, W.C. SHOEMAKER, L.C. CRAIG, S.A. LEVINE: Role of the liver in digitalis-induced electrolyte shifts. Circulation 18: 753 (1958)
- LOWN, B., H. BLACK, F.D. MOORE: Digitalis, electrolytes and the surgical patient. Am. J. Cardiol. 6: 309 (1960)
- LINZBACH, A.J., M. LINZBACH: Die Herzdilatation. Klin. Wschr. 29: 621 (1951)
- LÜLLMANN, H., W.J. HOLLAND: Influence of ouabain on exchangeable calcium fraction: contractile force and resting tension of guinea pig atria. J. Pharmac. Exp. Ther. 137: 186 (1962)
- LUNDGAARD, C., VAN SLYKE, D.D.: Cyanosis. Medicine 2: 1 (1923)
- MARCUS, F.I., G.J. KAPADIA, G.G. KAPADIA: The metabolism of digoxin in normal subjects. J. Pharmac. Exp. Ther. 145: 203 (1964)

- McINTOSH, H.D., J.J. MORRIS Jr.: Problems in the use of digitalis in the management of congestive heart failure. *Progr. Cardiovasc. Dis.* 7: 360 (1965)
- MENDEZ, C., J. ACEVES, R. MENDEZ: Inhibition of adrenergic cardiac acceleration by cardiac glycosides. *J. Pharmac. Exp. Ther.* 131: 191 (1961)
- MICHEL, D., O. HARTLIEB, E. MAXHAUSEN: Statistisch-klinische Untersuchungen zur Digoxinwirkung. *Z. Kreislaufforsch.* 48: 997 (1959)
- MICHEL, D.: Über die Beziehung zwischen der Änderung der Herzfrequenz, der PQ- und QT-Dauer und des Serumkaliums nach Herzglykosiden. *Z. Kreislaufforsch.* 49: 514 (1960)
- MOE, G.K., A.E. FARAH: Digitalis and allied cardiac glycosides. In: L.S. GOODMAN, A. GILMAN: *The pharmacological basis of therapeutics*. New York: The Macmillan company (1970)
- MORRIS, J.J., C.V. TAFT, R.E. WHALEN, H.D. McINTOSH: Digitalis and experimental myocardial infarction. *Am. Heart J.* 77: 342 (1969)
- MORROW D.H., T.E. GAFFNEY, E. BRAUNWALD: Studies on digitalis VII: Influence of hypo- and hyperthyroidism on the myocardial response to ouabain. *J. Pharmac. Exp. Ther.* 140: 324 (1963)
- MOVITT, E.R.: *Digitalis and other cardiotonic drugs*. New York: Oxford university press (1949)

- OKITA, G.T., F.E. KELSEY, P.J. TALSO, L.B. SMITH,
E.M.K. GEILING: Studies on the renal excretion of
radioactive digitoxin in human subjects with cardiac
failure. *Circulation* 7: 161 (1953)
- OKITA, G.T., P.J. TALSO, J.H. CURRY, F.D. SMITH,
E.M.K. GEILING: Metabolic fate of radioactive digi-
toxin in human subjects. *J. Pharmac. Exp. Ther.* 115:
371 (1955)
- POPPER, H., F. SCHAFFNER: *Die Leber. Struktur und Funk-
tion.* Stuttgart: G. Thieme Verlag (1961)
- REINDELL, H., K. MUSSHOF, H. KLEPZIG: Größen- und Form-
veränderungen des Herzens. In: *Handbuch der Inneren
Medizin XI, I*, 896 (1960) Berlin-Heidelberg-New York:
Springer Verlag
- REINDELL, H.: Parameter der Herzinsuffizienz im Hinblick
auf Diagnose und Prognose. In: REINDELL, KEUL, DOLL:
Herzinsuffizienz. Stuttgart: G. Thieme Verlag (1968)
- REPKE, K.: Verteilung, Ausscheidung und Stoffwechsel von
Digitoxin bei der Ratte. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.
Exp. Path. Pharm.* 233: 271 (1958)
- REPKE, K.: Über den biochemischen Wirkungsmechanismus
von Digitalis. *Klin. Wschr.* 42: 157 (1964)
- RICKETTS, H.T., M.E. KRAHL: Carbohydrate metabolism. In:
SODEMAN, W.A., W.A. SODEMAN Jr.: *Pathologic physiology.
Mechanisms of disease.* Philadelphia and London: W.B.
Saunders company (1967)

- RODENSKY, P.L., F. WASSERMAN: Observations on digitalis intoxication. Arch. Intern. Med. 108: 171 (1961)
- RODENSKY, P.L., W.C. GRANT, F. WASSERMAN: Effect of hypercholesterolemia on digoxin tolerance. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 111: 629 (1962)
- RODENSKY, P.L., F. WASSERMAN: The possible role of sex in digitalis tolerance. Am. Heart J. 68: 325 (1964)
- SACHS, L.: Statistische Auswertungsmethoden. Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag (1971)
- SARRE, H.: Die Bedeutung der Nierenfunktion für die Glykosidempfindlichkeit. In: REINDELL, KEUL, DOLL: Herzinsuffizienz. Stuttgart: G. Thieme Verlag (1968)
- SCHAMROTH, L.: An introduction to electrocardiography. Philadelphia: F.A. Davis company (1966)
- SCHATZMANN, H.J.: Die Bedeutung von Natrium und Kalium für die Herzglykosidwirkung auf die Membran-ATP-ase des Herzmuskels. Helv. Physiol. Pharmac. Acta 21: 660 (1963)
- SCHELER, F., W. WIGGER, D. HÖFFLER: Steigerung der Digitalistoxizität bei eingeschränkter Nierenfunktion. Dtsch. Med. Wschr. 90: 1614 (1965)
- SCHÖLMERICH, P., K. PABST, O. JAHRREIS, K.P. LANGE: Nebenwirkungen der Therapie mit Herzglykosiden. Dtsch. Med. Wschr. 89: 12 (1964)
- SCHÖLMERICH, P.: Art und Häufigkeit unerwünschter Nebenwirkungen der Digitalisglykoside. In: REINDELL, KEUL, DOLL: Herzinsuffizienz. Stuttgart: G. Thieme (1968)

- SCHWIEGK, H., H. JAHRMÄRKER: Therapie der Herzinsuffizienz. In: Handbuch der Inneren Medizin XI, I, 402. Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag (1960)
- SCHWIEGK, H., G. RIECKER: Pathophysiologie der Herzinsuffizienz. In: Handbuch der Inneren Medizin XI, I, 121. Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag (1960)
- SHRAGER, M.W.: Digitalis intoxication. Arch. Intern. Med. 100: 881 (1957)
- SIEGENTHALER, W.: Wasser- und Elektrolythaushalt. In: W. SIEGENTHALER: Klinische Pathophysiologie. Stuttgart: G. Thieme Verlag (1970)
- SMITH, T.W., E. HABER: Digoxin intoxication: the relationship of clinical presentation to serum digoxin concentration. J. Clin. Invest. 49: 2377 (1970)
- SODEMAN, W.A.: Diagnosis and treatment of digitalis toxicity. N. Engl. J. Med. 273: 35 (1965)
- SOFFER, A.: The changing clinical picture of digitalis intoxication. Arch. Int. Med. 107: 681 (1961)
- SOFFER, A.: Iatrogenic aspects of digitalis intoxication. J.A.M.A. 192: 987 (1965)
- SOMLYO, A.P.: The toxicology of digitalis. Am. J. Cardiol. 5: 523 (1960)
- STONE, J.M.: Digitalis toxicity: a review. J. Indiana Med. Ass. 62: 459 (1969)

- STORZ, H.: Grundlagen und Praxis einer individuellen Glykosid-Therapie. Med. Welt 15: 777 (1962)
- SURAWICZ, B., E. LEPESCHKIN: The electrocardiographic pattern of hypopotassemia with or without hypocalcemia. Circulation 8: 801 (1953)
- TOWBIN, E.I., J.E. DOHERTY, C.B. FERREL: Renal excretion of tritiated digoxin (localization) (P). Circulation Suppl. 3: 170 (1964)
- TILSNER, V.: Elektrolyttherapie zur Vermeidung und Behandlung von Glykosidnebenwirkungen. Münchn. Med. Wschr. 112: 291 (1970)
- TUMEN, H.J., E.M. COHN: Cirrhosis of the liver. In: BOCKUS: Gastroenterology III. Philadelphia and London: W.B. Saunders company (1965)
- WEISBERG, H.F.: Water, electrolyte and acid-base balance. Baltimore: The Williams-Wilkins company (1962)
- WILBRANDT, W.: Kardiale Digitaliswirkung und Ionen-transporte. Med. Klinik 57: 2085 (1962)
- WILLIAMS, J.F., D.L. BOYD, J.F. BORDER: Effects of acute hypoxia and hypercapnic acidosis on the development of acetylstrophanthin induced arrhythmias. J. Clin. Invest. 47: 1885 (1968)

Lebenslauf

Am 23. Juni 1947 wurde ich in Heidelberg geboren, als Sohn des Internisten Dr. J. Michenfelder und seiner Ehefrau Edith, geb. Schumacher.

Ich besuchte in Köln 4 Jahre die Volksschule und 9 Jahre das Gymnasium Kreuzgasse, das ich im Frühjahr 1966 mit dem Abitur verließ.

Den vorklinischen Teil des Medizinstudiums absolvierte ich an der Universität des Saarlandes. Das erste klinische Semester studierte ich an der Universität Köln, die übrigen Semester an der Universität München. Das Staatsexamen legte ich im Herbst 1971 ab.

Zur Zeit arbeite ich als Medizinalassistent in der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Biederstein.

Seit 1971 bin ich verheiratet. Wir haben einen 14 Monate alten Sohn.

